Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 280 del 1° dicembre 1997 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

PARTE PRIMA — Roma - Lunedì, 1° dicembre 1997 — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 240

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir».

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «AVONEX - Interferone beta 1a».

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «NORVIR - Ritonavir».

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «ZERIT - Stavudine».

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir» iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/024/001-005

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 2747 del 27 agosto 1997, notificata alla Repubblica italiana il 28 agosto 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 25 settembre 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «CRIXIVAN - Indinavir» è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato 1 della predetta decisione;

b) l'allegato III.*B* (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato 2 della predetta decisione.

ALLEGATO 1

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 200 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg contengono 250 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 200 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva, in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

L'associazione con zidovudina, zidovudina/didanosina e zidovudina/lamivudina riduce la carica virale nel siero e aumenta la conta delle cellule CD4. Un'analisi preliminare di studi iniziali ancora in corso indica che l'indinavir rallenta il decorso della malattia. Sono in corso studi clinici per confermare i benefici clinici dell'indinavir.

Vedere la sezione 5.1 per i risultati di farmacodinamica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di dosaggio conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

Qualora la rifabutina venga somministrata in concomitanza a CRIXIVAN, a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina e di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, si suggerisce di ridurre della metà il dosaggio *standard* della rifabutina (consultare la scheda tecnica della ditta produttrice della rifabutina) ed aumentare il dosaggio di CRIXIVAN a 1.000 - 1.200 mg ogni 8 ore. Questo regime di dosaggio non è stato confermato negli studi clinici e potrebbe determinare un aumento clinicamente significativo delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, il dosaggio di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento medico di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e può essere presa in considerazione un'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante l'episodio acuto di nefrolitiasi oppure la sospensione della terapia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante puo determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

L'indinavir non deve essere somministrato in concomitanza alla rifampicina, in quanto tale associazione determina una riduzione del 90% delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Manifestazioni di nefrolitiasi, comprendenti dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), non sono state riportate di frequente. (Vedere 4.8 Effetti indesiderati - Esperienza *post-marketing*.) Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell' indinavir (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

L'indinavir deve essere usato con cautela con altri farmaci che sono potenti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante puo determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir e, di conseguenza, un maggior rischio di sottodosare il farmaco e facilitare lo sviluppo di resistenza. (Vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere.)

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o, cronicamente, con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 74 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più

della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d' azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilitá di un aumento di tali episodi emorragici.

Sono stati segnalati alcuni casi di anemia emolitica acuta, alcuni dei quali gravi e rapidamente ingravescenti. Una volta fatta la diagnosi, devono essere messe in atto le opportune misure terapeutiche per il trattamento dell'anemia emolitica, che possono anche comprendere la sospensione di CRIXIVAN.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Rifabutina
La somministrazione concomitante di indinavir, 800 mg ogni 8 ore, e rifabutina, 300 mg una volta al giorno o 150 mg una volta al giorno, è stata valutata in due studi clinici distinti. I risultati di questi studi hanno mostrato una diminuzione dell'AUC dell'indinavir (34% e 33% rispettivamente vs indinavir 800 mg ogni 8 ore da solo) ed un aumento dell'AUC della rifabutina (173% e 55% rispettivamente vs rifabutina 300 mg una volta al giorno da sola). Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente correlato all'inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, e necessario aumentare il dosaggio dell'indinavir e ridurre il dosaggio della rifabutina (Vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Ketoconazolo
La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della Cmax dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Altro
Uno studio sull'interazione farmacologica tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante puo determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio regolamentare sull'interazione farmacologica tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo e un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir. Tale associazione va evitata.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non è state dimostrate. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio regolamentare di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, e possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrati ad almeno 1 ora di distanza l'uno dall'altra, a

stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza
CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.
Durante il trattamento con CRIXIVAN si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta, nel 10% dei pazienti trattati con indinavir. Poiché non e noto se l'indinavir peggiorerà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere Effetti indesiderati).

Studi di tossicità sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In entrambe le specie non sono stati osservati aborti, né effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso del feto.

Uso durante allattamento
Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se l'indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finchè non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale ≥ 5% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente rilevanza clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%),

astenia/faticabilità (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi, che comprende dolore al fianco associato o meno ad ematuria (anche ematuria microscopica), è stata riportata in circa 4% (79/2205) dei pazienti che negli studi clinici erano trattati con CRIXIVAN. In generale, questi eventi non sono stati accompagnati da disfunzione renale e si sono risolti con apporto idrico e l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni).

Esami di laboratorio
Alterazioni dei valori di laboratorio riportate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate al farmaco, in una percentuale ≥ 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono state: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale ≥ 2,5 mg/dl, 43 µmol/l), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT, della SGPT o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esperienza post-marketing
Le seguenti ulteriori reazioni indesiderate sono state riportate con l'entrata in commercio del farmaco.
Organismo in toto/sito aspecifico: distensione addominale.
apparato digerente: alterazioni della funzionalità epatica, epatite, comprese rare segnalazioni di insufficienza epatica.
Ematologici: aumento dell'emorragie spontanee in pazienti emofilici anemia emolitica acuta (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Cute e annessi cutanei: iperpigmentazione.
Apparato urogenitale: nefrolitiasi, in alcuni casi associata a disfunzione renale, compresa l'insufficienza renale acuta.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC J05AE02

Meccanismo d'azione
Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata.

Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia
L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI95) della propagazione virale *(rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di* cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettatie rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale macrofagotropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica.

Resistenza farmacologica
In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione è associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, livelli più elevati di resistenza derivano dalla coespressione di un numero maggiore di sostituzioni nelle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIXIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIXIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia di associazione con CRIXIVAN viene preferita per i problemi causati dall'insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata
Isolati di pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa e stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir.

Effetti farmacodinamici
Ad oggi e stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm^3.

Gli effetti di indinavir (da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali) sui *marker* biologici di attività della malattia, conta delle cellule CD4 e RNA virale sierico, sono stati valutati in diversi studi che hanno coinvolto pazienti sieropositivi all'HIV-1 con conta delle cellule CD4 < 500 cellule/mm^3. Questi studi hanno documentato che l'indinavir al dosaggio di 2,4 g/die è stato costantemente associato ad aumenti di 90-100 cell/mm^3 della conta mediana delle cellule CD4 e a riduzioni mediane di RNA virale sierico di oltre 1 log10 copie/ml, che si sono mantenuti per almeno 24 settimane. Circa il 40% di questi pazienti hanno mostrato riduzioni dei livelli sierici di RNA virale al di sotto di 500 copie/ml, il limite di rilevazione dell'esame.

In uno studio a 24 settimane, i declini mediani dell'RNA virale sierico nel gruppo trattato con indinavir da solo, nel gruppo trattato con indinavir in associazione con zidovudina e lamivudina e nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina sono stati rispettivamente di 0,67 $\log_{10}$ (79%), 1,88 $\log_{10}$ (98%) e 0,66 $\log_{10}$ (78%). A 24 settimane le percentuali di pazienti i cui livelli sierici di RNA virale si sono ridotti al di sotto del limite di rilevazione del test (<500 copie/ml) sono state del 35% e del 91% nei gruppi trattati con indinavir, rispettivamente da solo e in associazione. Alla 24a settimana, nel gruppo zidovudina più lamivudina un totale dello 0% dei pazienti ha mostrato questo livello sierico di RNA virale. Il valore mediano della conta delle cellule CD4 è aumentato in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 0,8 ± 0,3 ore (media ± DS). A dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir leggermente maggiori rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dal livello proporzionale alla dose è meno evidente. Data la breve emivita, 1,8 ± 0,4 ore, dopo dosi multiple si e verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche.

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della Cmax. La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione
Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%). Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione
Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir.

L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione
Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 ml/min) dell'indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir e stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti
Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza.
Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Gli studi di cancerogenicità dell'indinavir sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 200 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina.

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg sono color bianco opaco e codificate in blu.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 200 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 180, 270 o 360 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/024/001
EU/1/96/024/002
EU/1/96/024/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 1997

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 400 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 400 mg contengono 500 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 400 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva, in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

L'associazione con zidovudina, zidovudina/didanosina e zidovudina/lamivudina riduce la carica virale nel siero e aumenta la conta delle cellule CD4. Un'analisi preliminare di studi iniziali ancora in corso indica che l'indinavir rallenta il decorso della malattia. Sono in corso studi clinici per confermare i benefici clinici dell'indinavir.

Vedere la sezione 5.1 per i risultati di farmacodinamica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di dosaggio conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

Qualora la rifabutina venga somministrata in concomitanza a CRIXIVAN, a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina e di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, si suggerisce di ridurre della metà il dosaggio *standard* della rifabutina (consultare la scheda tecnica della ditta produttrice della rifabutina) ed aumentare il dosaggio di CRIXIVAN a 1.000 - 1.200 mg ogni 8 ore. Questo regime di dosaggio non è stato confermato negli studi clinici e potrebbe determinare un aumento clinicamente significativo delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, il dosaggio di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento medico di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e può essere presa in considerazione un'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante l'episodio acuto di nefrolitiasi oppure la sospensione della terapia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante puo determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

L'indinavir non deve essere somministrato in concomitanza alla rifampicina, in quanto tale associazione determina una riduzione del 90% delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Manifestazioni di nefrolitiasi, comprendenti dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), non sono state riportate di frequente. (Vedere 4.8 Effetti indesiderati - Esperienza *post-marketing*.) Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell'indinavir (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

L'indinavir deve essere usato con cautela con altri farmaci che sono potenti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante puo determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir e, di conseguenza, un maggior rischio di sottodosare il farmaco e facilitare lo sviluppo di resistenza. (Vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere.)

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o, cronicamente, con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 149 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più

della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d' azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilitá di un aumento di tali episodi emorragici.

Sono stati segnalati alcuni casi di anemia emolitica acuta, alcuni dei quali gravi e rapidamente ingravescenti. Una volta fatta, la diagnosi, devono essere messe in atto le opportune misure terapeutiche per il trattamento dell'anemia emolitica, che possono anche comprendere la sospensione di CRIXIVAN.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Rifabutina
La somministrazione concomitante di indinavir, 800 mg ogni 8 ore, e rifabutina, 300 mg una volta al giorno o 150 mg una volta al giorno, è stata valutata in due studi clinici distinti. I risultati di questi studi hanno mostrato una diminuzione dell'AUC dell'indinavir (34% e 33% rispettivamente vs indinavir 800 mg ogni 8 ore da solo) ed un aumento dell'AUC della rifabutina (173% e 55% rispettivamente vs rifabutina 300 mg una volta al giorno da sola). Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente correlato all'inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, e necessario aumentare il dosaggio dell'indinavir e ridurre il dosaggio della rifabutina (Vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Ketoconazolo
La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Altro
Uno studio sull'interazione farmacologica tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante puo determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio regolamentare sull'interazione farmacologica tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo e un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir. Tale associazione va evitata.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non sono state dimostrate. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio regolamentare di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, è possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e

didanosina devono essere somministrati ad almeno 1 ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza
CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.

Durante il trattamento con CRIXIVAN si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta, nel 10% dei pazienti trattati con indinavir. Poiché non e noto se l'indinavir peggiorerà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere Effetti indesiderati).

Studi di tossicità sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In entrambe le specie non sono stati osservati aborti, né effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso del feto.

Uso durante allattamento
Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se l'indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finchè non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale ≥ 5% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione

comune preesistente o di frequente rilevanza clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/faticabilità (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi, che comprende dolore al fianco associato o meno ad ematuria (anche ematuria microscopica), è stata riportata in circa 4% (79/2205) dei pazienti che negli studi clinici erano trattati con CRIXIVAN. In generale, questi eventi non sono stati accompagnati da disfunzione renale e si sono risolti con apporto idrico e l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni).

Esami di laboratorio
Alterazioni dei valori di laboratorio riportate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate al farmaco, in una percentuale ≥ 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono state: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale ≥ 2,5 mg/dl, 43 µmol/l), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT, della SGPT o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esperienza post-marketing
Le seguenti ulteriori reazioni indesiderate sono state riportate con l'entrata in commercio del farmaco.
Organismo in toto/sito aspecifico: distensione addominale.
apparato digerente: alterazioni della funzionalità epatica, epatite, comprese rare segnalazioni di insufficienza epatica.
Ematologici: aumento dell'emorragie spontanee in pazienti emofilici anemia emolitica acuta (vedere 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).
Cute e annessi cutanei: iperpigmentazione.
Apparato urogenitale: nefrolitiasi, in alcuni casi associata a disfunzione renale, compresa l'insufficienza renale acuta.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC J05AE02

Meccanismo d'azione
Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con

meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia
L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettati rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica.

Resistenza farmacologica
In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione è associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, livelli più elevati di resistenza derivano dalla coespressione di un numero maggiore di sostituzioni nelle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIXIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIXIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia di associazione con CRIXIVAN viene preferita per i problemi causati dall'insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata
Isolati di pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa e stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir.

Effetti farmacodinamici
Ad oggi e stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm^3.

Gli effetti di indinavir (da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali) sui *marker* biologici di attività della malattia, conta delle cellule CD4 e RNA virale sierico, sono stati valutati in diversi studi che hanno coinvolto pazienti sieropositivi all'HIV-1 con conta delle cellule CD4 < 500 cellule/mm^3. Questi studi hanno documentato che l'indinavir al dosaggio di 2,4 g/die è stato costantemente associato ad aumenti di 90-100 cell/mm^3 della conta mediana delle cellule CD4 e a riduzioni mediane di RNA virale sierico di oltre 1 $\log_{10}$ copie/ml, che si sono mantenuti per almeno 24 settimane. Circa il 40% di questi pazienti hanno mostrato riduzioni dei livelli sierici di RNA virale al di sotto di 500 copie/ml, il limite di rilevazione dell'esame.

In uno studio a 24 settimane, i declini mediani dell'RNA virale sierico nel gruppo trattato con indinavir da solo, nel gruppo trattato con indinavir in associazione con zidovudina e lamivudina e nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina sono stati rispettivamente di 0,67 $\log_{10}$ (79%), 1,88 $\log_{10}$ (98%) e 0,66 $\log_{10}$ (78%). A 24 settimane le percentuali di pazienti i cui livelli sierici di RNA virale si sono ridotti al di sotto del limite di rilevazione del test (<500 copie/ml) sono state del 35% e del 91% nei gruppi trattati con indinavir, rispettivamente da solo e in associazione. Alla 24ª settimana, nel gruppo zidovudina più lamivudina un totale dello 0% dei pazienti ha mostrato questo livello sierico di RNA virale. Il valore mediano della conta delle cellule CD4 è aumentato in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 0,8 ± 0,3 ore (media ± DS). A dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir leggermente maggiori rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dal livello proporzionale alla dose è meno evidente. Data la breve emivita, 1,8 ± 0,4 ore, dopo dosi multiple si e verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche.

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max}. La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione
Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%). Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione
Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir.

L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione
Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 ml/min) dell'indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir e stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti
Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza.
Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Gli studi di cancerogenicità dell'indinavir sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 400 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171), E 132 indigotina e ossido di ferro (E 172).

Le capsule di CRIXIVAN 400 mg sono color bianco opaco e codificate in verde.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 400 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 90 o 180 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/024/004
EU/1/96/024/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Ottobre 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 1997

ALLEGATO 2

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

CRIXIVAN (indinavir) capsule 200 mg

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo prima di iniziare l'assunzione del medicinale, anche se si è già letto un foglietto illustrativo di CRIXIVAN, in quanto è possibile che alcune informazioni siano cambiate rispetto al foglietto precedente. La prescrizione del farmaco viene fatta dal medico per un singolo paziente. Il farmaco non deve essere somministrato a nessun altro.

Cosa è CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN da 200 mg contengono 250 mg di indinavir solfato corrispondenti a 200 mg di indinavir.

Inoltre, CRIXIVAN contiene i seguenti eccipienti: lattosio anidro, magnesio stearato, gelatina, silice colloidale, sodio lauril solfato e biossido di titanio (E 171). CRIXIVAN è disponibile in capsule da 200 mg. Le capsule sono marcate con un inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina.

CRIXIVAN appartiene alla classe di farmaci denominati inibitori della proteasi. E' attivo verso il virus di immunodeficienza umana (HIV), aiutando a ridurre il numero di particelle virali nel sangue.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
MERCK SHARP & DOHME Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore
Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
P.O. Box 581
2003 PC Haarlem
Olanda

Perché il medico ha prescritto CRIXIVAN?

Il medico ha prescritto CRIXIVAN per l'infezione dell'HIV.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione ad altri agenti antiretrovirali in pazienti adulti con infezione da HIV-1 che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva.

Informazioni complete sull'effetto clinico di CRIXIVAN non sono ancora disponibili ma sono in corso ulteriori studi.

L'infezione da HIV è una malattia che si trasmette attraverso il contatto ematico o sessuale con un individuo infetto.

CRIXIVAN non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continuino a svilupparsi infezioni o altre malattie associate alla malattia da HIV. Quindi, in corso di trattamento con CRIXIVAN si deve rimanere sotto controllo medico.

Il trattamento con CRIXIVAN non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il contatto sessuale o la contaminazione ematica.

CRIXIVAN ha mostrato di ridurre sensibilmente il numero di particelle dell'HIV nel sangue. I benefici clinici di questo effetto sono in corso di studio.

Quando non deve essere assunto CRIXIVAN?

CRIXIVAN non deve essere assunto in caso di reazione allergica grave a qualsiasi componente del prodotto.

CRIXIVAN non deve essere assunto con medicinali che contengono rifampicina.

Di cosa si deve informare il proprio medico curante prima di assumere CRIXIVAN?

Informare il medico curante di qualsiasi problema medico che si abbia al momento o avuto in passato, comprese malattia del fegato dovuta a cirrosi o allergie.

In caso si abbiano problemi renali, informarne il medico.

Poichè è necessario bere una grande quantità di liquidi durante la terapia con CRIXIVAN, informare il proprio medico se si hanno restrizioni dell'apporto di liquidi.

Uso in gravidanza e allattamento

Non è noto se CRIXIVAN sia dannoso al bambino quando somministrato alla gestante. In caso di gravidanza CRIXIVAN deve essere assunto solo se il medico curante lo ritiene assolutamente necessario.

Informare il proprio medico curante se si è in stato di gravidanza o si intende intraprendere una gravidanza.

In caso di allattamento informarne il medico.

Uso nei bambini

CRIXIVAN non deve essere somministrato ai bambini.

E' possibile assumere CRIXIVAN con altri medicinali?

CRIXIVAN può essere assunto con altri farmaci che vengono comunemente usati in caso di infezione da HIV. Questi includono: zidovudina, didanosina, lamivudina, stavudina. chinidina, cimetidina, claritromicina, isoniazide, fluconazolo e trimetoprim/sulfametossazolo. Non sono stati effettuati studi con altri farmaci della stessa classe (inibitori della proteasi). Comunque, ci sono dei medicinali che non possono essere assunti con CRIXIVAN o che richiedono un dosaggio più basso di quel medicinale o di CRIXIVAN. Farmaci che non possono essere assunti con CRIXIVAN sono rifampicina, terfenadina, astemizolo, cisapride, alprazolam, triazolam e midazolam. Farmaci che richiedono un aggiustamento del dosaggio loro e/o di CRIXIVAN sono rifabutina e ketoconazolo. Consultare il medico anche se si stanno assumendo itraconazolo, fenobarbitale, fenitoina, desametazone, carbamazepina, ritonavir, metadone o qualsiasi altro medicinale.

Informare sempre il medico curante di tutti i farmaci con cui si è in terapia o che si dovranno assumere, inclusi quelli acquistabili senza prescrizione medica.

E' possibile guidare o usare macchinari durante l'uso di CRIXIVAN?

Non ci sono informazioni specifiche che indichino che CRIXIVAN interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, in corso di trattamento con CRIXIVAN sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista. In caso si verifichino questi eventi evitare di guidare e di usare macchinari.

Come si deve assumere CRIXIVAN?

CRIXIVAN è fornito in capsule e deve quindi essere assunto per bocca. La dose abituale è 800 mg somministrati con 4 capsule da 200 mg ad intervalli regolari di otto ore. Per ottenere la massima efficacia, è necessario assumere CRIXIVAN ad intervalli di 8 ore.

Le capsule di CRIXIVAN devono essere ingerite intere.

CRIXIVAN deve essere assunto a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. Eventualmente invece dell'acqua CRIXIVAN può essere assunto con latte scremato o parzialmente scremato, succo di frutta, caffè o tè. Se CRIXIVAN non può essere assunto senza cibo è consentito un pasto leggero a basso contenuto di grassi, come ad esempio, pane tostato con marmellata, succo di frutta, e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero, oppure un pasto leggero come corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero. In ogni altro momento è possibile mangiare qualsiasi cosa.

L'assunzione di CRIXIVAN con cibi ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico riduce l'assorbimento del farmaco da parte dell'organismo e di conseguenza l'efficacia.

CRIXIVAN è stato causa di calcolosi renale in alcuni pazienti. Pertanto è importante bere almeno 1,5 litri di liquidi (circa 48 once) nell'arco delle 24 ore, in corso di terapia con CRIXIVAN, per ridurre il rischio di formazione di calcoli renali.

Negli studi clinici, con dosaggi maggiori di 800 mg ogni otto ore non è stato osservato un effetto migliore. Ridurre o saltare le dosi aumenta il rischio che il virus dell'HIV diventi resistente a CRIXIVAN; in tal caso il trattamento con questo farmaco diventa inefficace.

E' importante assumere CRIXIVAN esattamente come prescritto dal medico curante e non interrompere il trattamento senza aver consultato preventivamente il medico.

Cosa si deve fare nel caso non venga assunta una dose?

Assumere CRIXIVAN 3 volte al giorno ad intervalli regolari di 8 ore. Tuttavia, qualora per dimenticanza non venisse assunta una dose, saltare la dose dimenticata e continuare secondo lo schema di dosaggio usuale.

Quali effetti indesiderati può avere CRIXIVAN?

Qualsiasi farmaco può avere effetti secondari o indesiderati, che vengono chiamati effetti collaterali. CRIXIVAN ha mostrato di essere in genere ben tollerato. Gli effetti collaterali comprendono: dolore forte e improvviso alla schiena, causato da calcoli renali, associato o meno a sangue nelle urine; rapida caduta dei globuli rossi; debolezza/faticabilità; dolore/gonfiore addominale; problemi epatici; scurimento del colore della cute; diarrea; dispepsia; nausea; capogiri; mal di testa; cute secca; rash; alterazione del gusto; vomito; flatulenza; insonnia; sensibilità cutanea ridotta o anormale; e dolore muscolare.

In alcuni pazienti con calcoli renali, è stata segnalata insufficienza renale.

Con CRIXIVAN possono verificarsi altri effetti collaterali. Per ulteriori informazioni sugli effetti collaterali, rivolgersi al medico o al farmacista; entrambi hanno una lista più completa degli effetti collaterali. Qualora compaiano i suddetti effetti collaterali o qualsiasi altro sintomo atipico, avvisare prontamente il medico. Se l'effetto persiste o peggiora rivolgersi ad un centro medico.

Inoltre, informare il medico di qualsiasi evento o sintomo che suggerisca una reazione allergica dopo aver assunto CRIXIVAN.

In caso di intolleranza al lattosio informarne il medico. Ogni capsula contiene 74 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediatamente il medico.

Come saperne di più su CRIXIVAN?

Sul foglietto illustrativo non sono riportate tutte le informazioni sul farmaco. Il medico curante e il farmacista sono in grado di dare informazioni più dettagliate su CRIXIVAN e sulla infezione da HIV.

Qual è la durata del medicinale?

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. I primi due numeri indicano il mese; gli ultimi due numeri indicano l'anno.

Come si deve conservare CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN sono sensibili all'umidità. Conservare CRIXIVAN nel flacone originale, ben chiuso e protetto dall'umidità. Non rimuovere il contenitore con l'essiccante dal flacone. Non inghiottire l'essiccante.

Tenere CRIXIVAN lontano dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo è stato revisionato il Maggio 1997.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Chaussée de Waterloo
/Waterloosesteenweg 1135
1180 Bruxelles/Brussel
Tel. 02/373 42 11

Danmark
Merck Sharp & Dohme
Smedeland 8
2600 Glostrup
Tlf. 43 28 77 66

Deutschland
MSD Sharp & Dohme G.m.b.H.
Lindenplatz 1
D-85540 Haar
Tel. 089/45611 0

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ
Κηφισίας 32 Μέγαρο ΑΤΡΙΝΑ
Παράδεισος Αμαρουσίου, 151 25
Τηλ.01/6850.984-6

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
C/ Josefa Valcárcel, 38
28027 MADRID
Tel. 91/321 06 00

France
Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08
Tel. 01 47 54 87 00

Ireland
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
UK
Tel. 01992/467272

Italia
Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
via G. Fabbroni, 6
00191 ROMA
Tel. 06/361911

Luxembourg
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Chaussée de Waterloo 1135
1180 Bruxelles
Belgique
Tel. 02/373 42 11

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Postbus 581
2003 PC Haarlem
Tel. 023/5153153

Osterreich
Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.
Gunoldstr. 14
A-1190 Wien
Tel. 1 36 041

Portugal
Rua Consiglieri Pedroso,121-123
Queluz de Baixo
2745 Queluz
Tel. 01/4347000

Suomi
Suomen MSD Oy
PL 98
02231 ESPOO
Puh.909/804650

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Box 7125
192 07 Sollentuna
Tel. 08/626 1400

United Kingdom
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Tel. 01992/467272

CRIXIVAN (indinavir) capsule 400 mg

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo prima di iniziare l'assunzione del medicinale, anche se si è già letto un foglietto illustrativo di CRIXIVAN, in quanto è possibile che alcune informazioni siano cambiate rispetto al foglietto precedente. La prescrizione del farmaco viene fatta dal medico per un singolo paziente. Il farmaco non deve essere somministrato a nessun altro.

Cosa è CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN da 400 mg contengono 500 mg di indinavir solfato corrispondenti a 400 mg di indinavir.

Inoltre, CRIXIVAN contiene i seguenti eccipienti: lattosio anidro, magnesio stearato, gelatina, silice colloidale, sodio lauril solfato e biossido di titanio (E 171). CRIXIVAN è disponibile in capsule da 400 mg. Le capsule sono marcate con un inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171), E 132 indigotina e ossido di ferro (E 172).

CRIXIVAN appartiene alla classe di farmaci denominati inibitori della proteasi. E' attivo verso il virus di immunodeficienza umana (HIV), aiutando a ridurre il numero di particelle virali nel sangue.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
MERCK SHARP & DOHME Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
P.O. Box 581
2003 PC Haarlem
Olanda

Perché il medico ha prescritto CRIXIVAN?

Il medico ha prescritto CRIXIVAN per l'infezione dell'HIV.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione ad altri agenti antiretrovirali in pazienti adulti con infezione da HIV-1 che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva.

Informazioni complete sull'effetto clinico di CRIXIVAN non sono ancora disponibili ma sono in corso ulteriori studi.

L'infezione da HIV è una malattia che si trasmette attraverso il contatto ematico o sessuale con un individuo infetto.

CRIXIVAN non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continuino a svilupparsi infezioni o altre malattie associate alla malattia da HIV. Quindi, in corso di trattamento con CRIXIVAN si deve rimanere sotto controllo medico.

Il trattamento con CRIXIVAN non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il contatto sessuale o la contaminazione ematica.

CRIXIVAN ha mostrato di ridurre sensibilmente il numero di particelle dell'HIV nel sangue. I benefici clinici di questo effetto sono in corso di studio.

Quando non deve essere assunto CRIXIVAN?

CRIXIVAN non deve essere assunto in caso di reazione allergica grave a qualsiasi componente del prodotto.

CRIXIVAN non deve essere assunto con medicinali che contengono rifampicina.

Di cosa si deve informare il proprio medico curante prima di assumere CRIXIVAN?

Informare il medico curante di qualsiasi problema medico che si abbia al momento o avuto in passato, comprese malattia del fegato dovuta a cirrosi o allergie.

In caso si abbiano problemi renali, informarne il medico.

Poichè è necessario bere una grande quantità di liquidi durante la terapia con CRIXIVAN, informare il proprio medico se si hanno restrizioni dell'apporto di liquidi.

Uso in gravidanza e allattamento

Non è noto se CRIXIVAN sia dannoso al bambino quando somministrato alla gestante. In caso di gravidanza CRIXIVAN deve essere assunto solo se il medico curante lo ritiene assolutamente necessario.

Informare il proprio medico curante se si è in stato di gravidanza o si intende intraprendere una gravidanza.

In caso di allattamento informarne il medico.

Uso nei bambini

CRIXIVAN non deve essere somministrato ai bambini.

E' possibile assumere CRIXIVAN con altri medicinali?
CRIXIVAN può essere assunto con altri farmaci che vengono comunemente usati in caso di infezione da HIV. Questi includono: zidovudina, didanosina, lamivudina, stavudina, chinidina, cimetidina, claritromicina, isoniazide, fluconazolo e trimetoprim/sulfametossazolo. Non sono stati effettuati studi con altri farmaci della stessa classe (inibitori della proteasi). Comunque, ci sono dei medicinali che non possono essere assunti con CRIXIVAN o che richiedono un dosaggio più basso di quel medicinale o di CRIXIVAN. Farmaci che non possono essere assunti con CRIXIVAN sono rifampicina, terfenadina, astemizolo, cisapride, alprazolam, triazolam e midazolam. Farmaci che richiedono un aggiustamento del dosaggio loro e/o di CRIXIVAN sono rifabutina e ketoconazolo. Consultare il medico anche se si stanno assumendo itraconazolo, fenobarbitale, fenitoina, desametazone, carbamazepina, ritonavir, metadone o qualsiasi altro medicinale.

Informare sempre il medico curante di tutti i farmaci con cui si è in terapia o che si dovranno assumere, inclusi quelli acquistabili senza prescrizione medica.

E' possibile guidare o usare macchinari durante l'uso di CRIXIVAN?

Non ci sono informazioni specifiche che indichino che CRIXIVAN interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, in corso di trattamento con CRIXIVAN sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista. In caso si verifichino questi eventi evitare di guidare e di usare macchinari.

Come si deve assumere CRIXIVAN?

CRIXIVAN è fornito in capsule e deve quindi essere assunto per bocca. La dose abituale è 800 mg somministrati con 2 capsule da 400 mg ad intervalli regolari di otto ore. Per ottenere la massima efficacia, è necessario assumere CRIXIVAN ad intervalli di 8 ore.

Le capsule di CRIXIVAN devono essere ingerite intere.

CRIXIVAN deve essere assunto a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. Eventualmente invece dell'acqua CRIXIVAN può essere assunto con latte scremato o parzialmente scremato, succo di frutta, caffè o tè. Se CRIXIVAN non può essere assunto senza cibo è consentito un pasto leggero a basso contenuto di grassi, come ad esempio, pane tostato con marmellata, succo di frutta, e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero, oppure un pasto leggero come corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero. In ogni altro momento è possibile mangiare qualsiasi cosa.

L'assunzione di CRIXIVAN con cibi ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico riduce l'assorbimento del farmaco da parte dell'organismo e di conseguenza l'efficacia.

CRIXIVAN è stato causa di calcolosi renale in alcuni pazienti. Pertanto è importante bere almeno 1,5 litri di liquidi (circa 48 once) nell'arco delle 24 ore, in corso di terapia con CRIXIVAN, per ridurre il rischio di formazione di calcoli renali.

Negli studi clinici, con dosaggi maggiori di 800 mg ogni otto ore non è stato osservato un effetto migliore. Ridurre o saltare le dosi aumenta il rischio che il virus dell'HIV diventi resistente a CRIXIVAN; in tal caso il trattamento con questo farmaco diventa inefficace.

E' importante assumere CRIXIVAN esattamente come prescritto dal medico curante e non interrompere il trattamento senza aver consultato preventivamente il medico.

Cosa si deve fare nel caso non venga assunta una dose?

Assumere CRIXIVAN 3 volte al giorno ad intervalli regolari di 8 ore. Tuttavia, qualora per dimenticanza non venisse assunta una dose, saltare la dose dimenticata e continuare secondo lo schema di dosaggio usuale.

Quali effetti indesiderati può avere CRIXIVAN?

Qualsiasi farmaco può avere effetti secondari o indesiderati, che vengono chiamati effetti collaterali. CRIXIVAN ha mostrato di essere in genere ben tollerato. Gli effetti collaterali comprendono: dolore forte e improvviso alla schiena, causato da calcoli renali, associato o meno a sangue nelle urine; rapida caduta dei globuli rossi; debolezza/faticabilità; dolore/gonfiore addominale; problemi epatici; scurimento del colore della cute; diarrea; dispepsia; nausea; capogiri; mal di testa; cute secca; rash; alterazione del gusto; vomito; flatulenza; insonnia; sensibilità cutanea ridotta o anormale; e dolore muscolare.

In alcuni pazienti con calcoli renali, è stata segnalata insufficienza renale.

Con CRIXIVAN possono verificarsi altri effetti collaterali. Per ulteriori informazioni sugli effetti collaterali, rivolgersi al medico o al farmacista; entrambi hanno una lista più completa degli effetti collaterali. Qualora compaiano i suddetti effetti collaterali o qualsiasi altro sintomo atipico, avvisare prontamente il medico. Se l'effetto persiste o peggiora rivolgersi ad un centro medico.

Inoltre, informare il medico di qualsiasi evento o sintomo che suggerisca una reazione allergica dopo aver assunto CRIXIVAN.

In caso di intolleranza al lattosio informarne il medico. Ogni capsula contiene 149 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediatamente il medico.

Come saperne di più su CRIXIVAN?

Sul foglietto illustrativo non sono riportate tutte le informazioni sul farmaco. Il medico curante e il farmacista sono in grado di dare informazioni più dettagliate su CRIXIVAN e sulla infezione da HIV.

Qual è la durata del medicinale?

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. I primi due numeri indicano il mese; gli ultimi due numeri indicano l'anno.

Come si deve conservare CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN sono sensibili all'umidità. Conservare CRIXIVAN nel flacone originale, ben chiuso e protetto dall'umidità. Non rimuovere il contenitore con l'essiccante dal flacone. Non inghiottire l'essiccante.

Tenere CRIXIVAN lontano dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo è stato revisionato il Maggio 1997.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge/Belgisch bijhuis
Chaussée de Waterloo
/Waterloosesteenweg 1135
1180 Bruxelles/Brussel
Tel. 02/373 42 11

Danmark
Merck Sharp & Dohme
Smedeland 8
2600 Glostrup
Tlf. 43 28 77 66

Deutschland
MSD Sharp & Dohme G.m.b.H.
Lindenplatz 1
D-85540 Haar
Tel. 089/45611 0

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ
Κηφισίας 32 Μέγαρο ΑΤΡΙΝΑ
Παράδεισος Αμαρουσίου, 151 25
Τηλ.01/6850.984-6

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
C/ Josefa Valcárcel, 38
28027 MADRID
Tel. 91/321 06 00

France
Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08
Tel. 01 47 54 87 00

Ireland
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
UK
Tel. 01992/467272

Italia
Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
via G. Fabbroni, 6
00191 ROMA
Tel. 06/361911

Luxembourg
Merck Sharp & Dohme B.V.
Succursale belge
Chaussée de Waterloo 1135
1180 Bruxelles
Belgique
Tel. 02/373 42 11

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Postbus 581
2003 PC Haarlem
Tel. 023/5153153

Österreich
Merck Sharp & Dohme G.m.b.H.
Gunoldstr. 14
A-1190 Wien
Tel. 1 36 041

Portugal
Rua Consiglieri Pedroso,121-123
Queluz de Baixo
2745 Queluz
Tel. 01/4347000

Suomi
Suomen MSD Oy
PL 98
02231 ESPOO
Puh.909/804650

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Box 7125
192 07 Sollentuna
Tel. 08/626 1400

United Kingdom
Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Tel. 01992/467272

97A9034

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «AVONEX - Interferone beta 1a» Iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/97/033/001

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 2748 del 27 agosto 1997, notificata alla Repubblica italiana il 28 agosto 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 25 settembre 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «AVONEX - Interferone beta 1a» è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato I della predetta decisione;

b) l'allegato III.*B* (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato II della predetta decisione.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVONEX

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AVONEX (Interferone beta-1a) è formulato come polvere liofilizzata, di colore da bianco a biancastro, contenente una dose di 30 µg (6 milioni UI) di Interferone beta-1a per flaconcino.

Usando lo standard di Interferone beta naturale della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il secondo standard internazionale per l'Interferone, il fibroblasto umano (Gb-23-902-531), 30 µg di AVONEX contengono 6 milioni di UI di attività antivirale. L'attività riferita ad altri standards non è conosciuta.

3. FORMA FARMACEUTICA

AVONEX (Interferone beta-1a) e una polvere e un solvente per soluzione iniettabile da somministrarsi intramuscolo dopo ricostituzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AVONEX (Interferone beta-1a) è indicato per il trattamento dei pazienti in grado di deambulare con sclerosi multipla recidivante (SM) caratterizzata da almeno due attacchi ricorrenti di disfunzione neurologica (recidive) nel precedente periodo di 3 anni senza evidenza di una continua progressione tra le recidive. AVONEX rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive per un periodo di due anni.

AVONEX non è stato ancora stato studiato nei pazienti affetti da sclerosi multipla progressiva. AVONEX deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano sclerosi multipla progressiva.

Non tutti i pazienti rispondono al trattamento con AVONEX. Non sono stati identificati i criteri clinici che permettano di prevedere la risposta al trattamento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di AVONEX (Interferone beta-1a) per il trattamento delle forme recidivanti di SM è di 30 µg (1 mL di soluzione) da iniettare per via IM una volta alla settimana (vedi 6.6 **"Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale"**). Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

La sicurezza e l'efficacia di dosi diverse da quella di 30 µg somministrate per via IM una volta alla settimana in pazienti con SM non sono state valutate. Perciò la dose ottimale dell'Interferone beta-1a nella SM può non essere stata stabilita.

Il sito dell'iniezione intramuscolare deve essere cambiato ogni settimana (vedi 5.3 **"Dati preclinici di sicurezza"**).

Prima dell'iniezione e per altre 24 ore dopo ciascuna iniezione, è consigliato un analgesico antipiretico per diminuire i sintomi simil-influenzali associati con la somministrazione di AVONEX. Questi sintomi sono di norma presenti durante i primi mesi di trattamento.

Non vi è esperienza con AVONEX in pazienti di età inferiore o uguale a 16 anni. Pertanto AVONEX non va somministrato nei bambini.

Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. Al momento non vi è esperienza clinica con AVONEX per un trattamento superiore ai due anni. I pazienti devono essere valutati clinicamente dopo 2 anni di trattamento e la decisione per un trattamento a più lungo termine va presa su base individuale dal medico curante. Il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa una sclerosi multipla cronica progressiva.

4.3 Controindicazioni

AVONEX (Interferone beta-1a) è controindicato nei pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante, all'albumina sierica umana o a qualunque altro componente della formulazione.

AVONEX è controindicato in gravidanza (vedi anche **4.6 "Uso durante la gravidanza e l'allattamento"**), nei pazienti con disturbi depressivi gravi e/o ideazione suicidaria e nei pazienti con epilessia con anamnesi di accessi non adeguatamente controllati dal trattamento.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Esiste una limitata esperienza di sicurezza a lungo termine con AVONEX (Interferone beta-1a). Attualmente un limitato numero di pazienti è stato seguito fino a 2 anni.

I pazienti devono essere informati dei piu comuni eventi avversi associati con la somministrazione di Interferone beta, compresi i sintomi di sindrome simil- influenzale (vedi **4.8 "Effetti indesiderati"**). Questi sintomi tendono ad essere più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il prosieguo del trattamento.

AVONEX deve essere usato con prudenza nei pazienti con sindrome depressiva. E' noto che la depressione e l'ideazione suicidaria sono presenti in associazione con l'uso di interferone e sono presenti con frequenza più elevata nei pazienti con SM. I pazienti trattati con AVONEX devono essere avvisati di riferire immediatamente qualunque sintomo di depressione e/o ideazione suicidaria al loro medico curante. I pazienti che mostrano depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia con AVONEX e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con AVONEX deve essere presa in considerazione.

AVONEX deve essere somministrato con prudenza nei pazienti con anamnesi di crisi-convulsive. Per pazienti senza pre-esistenti crisi convulsive che sviluppano crisi convulsive durante il trattamento con AVONEX, una base eziologica deve essere stabilita ed una appropriata terapia anticonvulsiva istituita prima di riprendere il trattamento con AVONEX.

E' opportuno usare cautela e prendere in considerazione uno stretto monitoraggio quando si somministri AVONEX a pazienti con severa insufficienza renale e epatica e a pazienti con severa mielosoppressione.

I pazienti con malattie cardiache quali l'angina, l'insufficienza cardiaca congestizia o l'aritmia devono essere monitorati strettamente per il peggioramento delle loro condizioni cliniche durante l'nizio della terapia con AVONEX. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con AVONEX possono risultare stressanti per i pazienti con disfunzioni cardiache.

I pazienti devono essere avvisati riguardo al potenziale effetto abortivo dell'Interferone beta (vedi **4.6 "Uso durante la gravidanza e l'allattamento"** e **5.3 "Dati preclinici di sicurezza"**)

L'uso degli interferoni è associato con anormalità nei dati di laboratorio. Perciò, oltre a quegli esami di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con sclerosi multipla, durante la terapia con AVONEX sono raccomandati conte complete e differenziali di leucociti, delle piastrine ed esami del sangue compresi i test di funzionalità epatica. I pazienti con mielosoppressione possono richiedere un monitoraggio piu intensivo di degli emocromi, con conte differenziali e delle piastrine.

Si possono sviluppare anticorpi sierici neutralizzanti contro AVONEX. La precisa quota di incidenza della formazione di anticorpi non e ancora certa. Dati preliminari suggeriscono che dopo 12 mesi di trattamento approssimativamente il 15% dei pazienti (intervallo di confidenza del 95%, 6-30%) sviluppa anticorpi sierici verso AVONEX. Si ritiene che questo rappresenti il plateau di incidenza di formazione degli anticorpi. Dati suggeriscono che in alcuni pazienti lo sviluppo di anticorpi è associato ad una riduzione della efficacia clinica.

L'uso di vari metodi per determinare gli anticorpi sierici all'interferone limita la capacità di comparare l'antigenicità tra differenti prodotti.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Non sono stati condotti studi formali di interazione di farmaci con AVONEX (Interferone beta-1a) nell'uomo.

L'interazione di AVONEX con i corticosteroidi o con ACTH non e stata studiata in modo sistematico. Gli studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono ricevere AVONEX e corticosteroidi o ACTH durante le recidive.

E' stato riportato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. L'effetto della somministrazione di alte dosi di AVONEX sul metabolismo dipendente dal P450 nelle scimmie è stato valutato e non si sono osservate variazioni nella capacità metabolizzante del fegato. Deve essere usata cautela quando AVONEX è somministrato in combinazione con prodotti medicinali che hanno un ristretto indice terapeutico e la cui "clearance" è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio gli antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

A causa dei rischi potenziali per il feto, AVONEX (Interferone beta-1a) è controindicato in gravidanza. Non vi sono studi con Interferone beta-1a nelle donne in gravidanza. A dosi elevate, nelle scimmie Rhesus, si sono osservati effetti inducenti l'aborto. Non si può escludere che tali effetti saranno osservati nella donna.

Donne in età fertile che ricevono AVONEX devono adottare metodi contraccettivi adeguati. Le pazienti che programmano di avviare una gravidanza e quelle che rimangono gravide devono essere informate sui rischi potenziali e si deve sospendere la terapia con AVONEX.

Allattamento
Non è noto se AVONEX sia escreto nel latte materno. A causa della possibilità di reazioni avverse gravi nei bambini in allattamento, occorre decidere se sospendere l'allattamento o interrompere la terapia con AVONEX.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Alcuni effetti indesiderati meno comuni riportati a carico del sistema nervoso centrale (vedi **4.8 "Effetti indesiderati"**) possono influenzare, in pazienti sensibili, la capacità di guida e dell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'incidenza più elevata di eventi avversi associati con la terapia con interferone è correlatia alla sindrome influenzale. I sintomi della sindrome influenzale più comunemente riportati sono: dolori muscolari, febbre, brividi, astenia, mal di testa e nausea. I sintomi della sindrome influenzale tendono ad essere più evidenti all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con la prosecuzione del trattamento.

Altri eventi avversi meno comuni includono: diarrea, anoressia, vomito, artralgia, insonnia, vertigine, ansietà, rash cutaneo, reazione al sito di iniezione, vasodilatazione e palpitazioni.

Possono insorgere reazioni di ipersensibilità nel qual caso deve essere iniziato un appropriato trattamento.

Crisi convulsive e aritmie possono insorgere raramente durante il trattamento con AVONEX. (Interferone beta-1a) vedi **4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego"**.

Depressione e suicidio sono stati riportati per cui è opportuno utilizzare con cautela AVONEX™ in pazienti con depressione (vedi **4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego"**).

Benché normalmente non richiedano trattamento, certe anormalità degli esami di laboratorio possono insorgere durante il trattamento con AVONEX. Sono possibili diminuzioni nei linfociti circolanti, nella conta leucocitaria, nella conta piastrinica, nei neutrofili e nell'ematocrito.

Generalmente con gli interferoni sono possibili aumenti transitori nei valori di creatinina, potassio, azoto ureico, alanino transaminasi e aspartato transaminasi. Possono anche insorgere aumenti moderati e transitori nelle concentrazioni urinarie di calcio.

4.9 Sovradosaggio

Non sono riportati sovradosaggi. Tuttavia in caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ospedalizzato per osservazione e per trattamento di supporto appropriato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Citochine, codice ATC: L03 AA

Gli Interferoni sono una famiglia di proteine naturali prodotte dalle cellule eucariote in risposta all'infezione virale e ad altri induttori biologici. Gli interferoni sono citochine che mediano le attività antivirali, antiproliferative ed immunomodulanti. Sono state distinte tre forme principali di Interferone: alfa, beta e gamma. Gli interferoni alfa e beta sono classificati come interferoni di tipo I e l'interferone gamma è un interferone di tipo II. Questi interferoni possiedono attività biologiche sovrapponibili ma chiaramente distinguibili. Essi possono anche differire per quanto riguarda il sito cellulare di sintesi.

L'Interferone beta è prodotto da vari tipi di cellule inclusi i fibroblasti e i macrofagi. L'interferone beta naturale e AVONEX (Interferone beta-1a) sono glicosilati e hanno una singola molecola di carboidrato complesso legato all'azoto. Per altre proteine è noto che la glicosilazione ha effetto sulla stabilità, attività, distribuzione biologica ed emivita nel sangue. Tuttavia gli effetti dell'interferone beta che sono dipendenti dalla glicosilazione non sono completamente definiti.

AVONEX esercita i suoi effetti biologici legandosi a recettori specifici sulla superficie delle cellule umane. Questo legame inizia una complessa cascata di eventi intracellulari che conduce all'espressione di numerosi prodotti genici indotti dall'interferone e marcatori. Questi includono MHC di classe I, la proteina Mx, la 2' / 5' - oligoadenilato sintetasi, la $\beta 2$ microglobulina e la neopterina. Alcuni di questi prodotti sono stati misurati nel siero e nelle frazioni cellulari del sangue raccolto da pazienti trattati con AVONEX. Dopo una dose singola IM di AVONEX, i livelli sierici di questi prodotti rimangono elevati per almeno 4 giorni e fino a 1 settimana.
Non è noto se il meccanismo d'azione di AVONEX nella sclerosi multipla segua la stessa sequenza di eventi biologici come sopra descritto, perché la patofisiologia della sclerosi multipla non è ben stabilita.

Gli effetti del trattamento con AVONEX sono stati dimostrati in uno studio singolo controllato verso placebo in 301 pazienti (AVONEX, n=158; placebo, n=143) con SM recidivante. A causa del disegno dello studio, i pazienti furono seguiti per periodi di tempo variabilei. Centocinquanta pazienti trattati con AVONEX completarono 1 anno di studio e 85 completarono 2 anni di studio. Nello studio, la percentuale cumulativa di pazienti che hanno sviluppato una progressione della disabilità (secondo la tabella di analisi della vita analisi di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier) alla fine dei 2 anni era del 35% per pazienti trattati con placebo e del 22% per pazienti trattati con AVONEX. La progressione della disabilità è stata misurata come un aumento di 1.0 punto nella Scala Espansa per lo Stato di Disabilità (EDSS), della durata di almeno 6 mesi.

Un altro effetto di AVONEX dimostrato nello studio è stato la riduzione di un terzo della percentuale di recidive annuali. Questo ultimo effetto clinico è stato osservato dopo più di un anno di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico di AVONEX (Interferone beta-1a) è stato valutato indirettamente con un metodo che misura l'attività antivirale dell'Interferone. Questo metodo di analisi è limitato dal fatto che è sensibile per l'Interferone ma manca di specificità per l'Interferone beta. Tecniche di analisi alternative non sono sufficientemente sensibili.

A seguito di somministrazione IM di AVONEX, i livelli sierici di attività antivirale raggiungono un massimo tra le 5 e le 15 ore dopo il trattamento e diminuiscono con una emivita di approssimativamente 10 ore. Con un'appropriata correzione per la velocità di assorbimento dal sito di iniezione, la biodisponibilità calcolata è circa del 40%. La biodisponibilità calcolata è più grande senza tali correzioni. La biodisponibilità intramuscolare è tre volte piu alta di quella sottocutanea. La somministrazione intramuscolo non può essere sostituita da quella sottocutanea.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi: Non sono disponibili dati di carcinogenesi per l'Interferone beta -1a negli animali e nell'uomo.

Tossicità cronica: Non sono disponibili dati di tossicità cronica negli animali per l'Interferone beta-1a.

Tollerabilità locale: L'irritazione a livello intramuscolare non è stata valutata negli animali dopo somministrazione ripetuta nello stesso sito di iniezione.

Mutagenesi: Sono stati condotti limitati ma rilevanti studi di mutagenesi. I risultati sono stati negativi.

Alterazione della fertilità: Sono stati condotti studi, con una forma correlata di Interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio. Simili effetti sull'attività riproduttiva correlati alla dose sono stati osservati anche con altre forme di Interferoni alfa e beta.

Non si sono osservati effetti teratogeni o sullo sviluppo fetale, ma le informazioni disponibili sugli effetti dell'Interferone beta-1a nei periodi peri e post natali sono limitate.

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'Interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina sierica umana, sodio fosfato di- e mono- basico, cloruro di sodio.

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità di AVONEX (Interferone beta-1a) è di 24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

AVONEX (Interferone beta-1a) può essere conservato a una temperatura inferiore o uguale a 25°C.

NON CONGELARE **il liofilizzato o il prodotto ricostituito**

6.5 Natura e contenuto della confezione

AVONEX (Interferone beta-1a) e disponibile come confezione da quattro dosi individuali di: AVONEX (Interferone beta-1a) in un flaconcino da 3 mL di vetro trasparente con tappo in gomma bromobutilica da 13 mm e sigillo in alluminio. Esso è corredato con una siringa preriempita di vetro da 1 mL contenente il solvente per la ricostituzione e 2 aghi.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

AVONEX va somministrato dopo la ricostituzione. Tuttavia la soluzione ricostituita può essere conservata a 2-8 °C fino a 6 ore prima della iniezione.

Per ricostituire AVONEX per l'iniezione viene usata la siringa acclusa preriempita con solvente. Nessun altro solvente deve essere utilizzato. Il contenuto della siringa viene iniettato nel flaconcino di AVONEX usando l'ago di ricostituzione di colore verde. I contenuti del flaconcino vengono mescolati delicatamente con moto rotatorio finché tutto il materiale è sciolto; NON SCUOTERE. Il prodotto ricostituito è ispezionato e, se contiene delle particelle o non è incolore o leggermente giallo, il flaconcino va scartato. Dopo ricostituzione, 1 mL è estratto dal flaconcino (fino al segno indicato sulla siringa preriempita) per la somministrazione di 30 µg di AVONEX.
E' fornito l'ago (blu) per l'iniezione IM. La formulazione non contiene conservanti. Ogni flaconcino di AVONEX contiene solo una singola dose. La porzione non utilizzata di ciascun flaconcino va scartata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIOGEN FRANCE S.A.
55, Avenue de Champs Pierreux
92012 Nanterre Cedex - Francia

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI
EU/1/97/033/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE
13.03.1997

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

ALLEGATO III

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Si prega di leggere questo foglietto attentamente prima di iniziare a prendere AVONEX. Questo foglietto spiega le cose più importanti del medicinale. Dato che le informazioni sono aggiornate regolarmente, assicurarsi di leggerlo ogni volta che cominci una nuova confezione. Per maggiori informazioni o consigli, chiedere al proprio medico o al farmacista.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVONEX (Interferone beta-1a), 30 µg (6 milioni UI).

2. PRINCIPIO ATTIVO ED ECCIPIENTI

Il principio attivo è Interferone beta-1a (6 milioni UI) ed è contenuto nel flaconcino della medicina.

Altri ingredienti nel flaconcino sono: Albumina sierica umana, cloruro di sodio, sodio fosfato di- e mono basico.

3. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

AVONEX è disponibile in confezione di quattro dosi individuali. Ogni dose individuale consiste di polvere liofilizzata per iniezioni (flaconcino), una siringa preriempita di solvente per la ricostituzione e due aghi (uno verde per la ricostituzione della soluzione ed uno blu per l'iniezione intramuscolare).

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Interferone beta-1a appartiene ad un gruppo di sostanze che aiutano la regolazione del sistema immunitario del tuo corpo.

5. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Titolare A.I.C.:	**Produttore:**
BIOGEN FRANCE S.A. 55, Avenue des Champs Pierreux 92012 Nanterre Cedex - Francia	SOLVAY-DUPHAR B.V. Veerweg 12 8121 AA Olst - Paesi Bassi

6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Il medicamento deve essere usato solo sotto stretto controllo medico.
AVONEX (Interferone beta-1a) è usato per trattare la sclerosi multipla recidivante (SM). Esso si e dimostrato utile nel rallentare la progressione della malattia e nel ridurre il numero delle riacutizzazioni.

7. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DELL'USO DEL MEDICINALE

- Controindicazioni:

AVONEX (Interferone beta-1a) non deve essere usato quando esista una delle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità (allergia) all'interferone beta, all'albumina sierica umana o a qualsiasi altro componente della formulazione,
- Gravidanza o intenzione di programmare una gravidanza,
- Allattamento al seno,
- Crisi epilettiche che non sono adeguatamente controllate dal trattamento.

- Opportune precauzioni d'impiego:

Ogni flaconcino di AVONEX contiene solo una dose. Il prodotto che rimane nel flaconcino dopo l'iniezione deve essere scartato.

Se si deve visitare l'ospedale o il medico di famiglia per un qualunque trattamento o per analisi del sangue, ricordarsi di informare il personale sanitario o il medico che si sta utilizzando AVONEX. AVONEX può modificare i risultati di questi esami.

AVONEX non è raccomandato per l'uso in pazienti sotto i 16 anni di età.

Riferire immediatamente al proprio medico depressione o pensieri di suicidio.

Informare il proprio medico di qualunque storia di crisi epilettiche o malattie cardiache gravi così che lui/lei possa monitorare strettamente qualunque peggioramento di queste condizioni.

- Forme di interazione con altri medicinali e forme di interazione di qualsiasi altro genere potenzialmente in grado di influenzare l'azione del medicinale:

AVONEX (Interferone beta-1a) normalmente non interagisce con altri medicamenti ma si prega di riferire al proprio medico se si sta usando o se recentemente si è fatto uso di qualunque altro farmaco, per trattare i propri attuali sintomi.

AVONEX deve essere somministrato da solo; non va miscelato con altri liquidi per iniettabili.

- Avvertenze:

AVONEX non va somministrato in caso di gravidanza e allattamento.

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

8. ISTRUZIONI PER UNA CORRETTA UTILIZZAZIONE

- Posologia

Prendere il medicinale come è stato suggerito dal proprio medico.
La dose usuale è di 30 µg (6 milioni di UI) (1 mL di soluzione ricostituita nel flaconcino) iniettata una volta alla settimana. Il farmaco deve essere somministrato, se possibile, alla stessa ora dello stesso giorno ogni settimana.

- Modo e via di somministrazione

AVONEX va iniettato nel muscolo. Il sito d'iniezione deve variare ogni settimana.

- Istruzioni per la ricostituzione e l'iniezione:

AVONEX è inteso per l'uso sotto la guida e la supervisione di un medico. I pazienti possono effettuarsi da soli l'iniezione se il loro medico stabilisce che questo è appropriato e dopo che gli è stata fornita una appropriata istruzione sulla tecnica di iniezione intramuscolare. Le seguenti istruzioni vengono fornite per la persona che inietta AVONEX.

Preparazione

Ogni singola dose confezionata contiene un flaconcino di AVONEX™, una siringa preriempita di solvente, un ago (verde) per la ricostituzione ed un ago (blu) per l'iniezione. E' una buona idea avere pronti dei batuffoli di cotone imbevuti d'alcool e cerotti.

Dopo aver lavato le mani, cercare una superficie pulita per appoggiare i componenti. Rimuovere il coperchio della confezione con attenzione usando i buchi per agevolarsi.

Tirare fuori il contenuto.

Ricostituzione con il solvente

Rimuovere il cappuccio protettivo dalla base della siringa preriempita tirandolo. Fare attenzione a non toccare il giunto. Non spingere lo stantuffo.

Aprire l'ago (verde) per la ricostituzione in modo da esporre il giunto. Tenere il cappuccio protettivo sopra l'ago, ruotare l'ago sulla siringa di mezzo giro.

Rimuovere il cappuccio protettivo del flaconcino di AVONEX.

Usando un batuffolo imbevuto di alcool, detergere la parte superiore del flaconcino di AVONEX.

Togliere la copertura di plastica dell'ago tirando. Non ruotare. Tenere il cappuccio per usarlo più tardi. Spingere l'ago attraverso il tappo sigillato posto in cima al flaconcino di AVONEX. Puntare l'ago verso le pareti del flaconcino e lentamente iniettare il solvente (l'intero contenuto della siringa) nel flaconcino.

Tenendo l'ago e la siringa attaccati al flaconcino, agitare delicatamente in senso rotatorio il contenuto del flaconcino fino a che tutta la polvere è sciolta. Evitare di agitare il flaconcino con vigore poiché ciò provocherebbe una schiuma. Scartare il flaconcino se la soluzione appare non limpida o scolorita, o si vedono particelle in sospensione.

Prima di aspirare il liquido ricostituito, spingere lo stantuffo completamente dentro la siringa per eliminare l'aria. Successivamente porre il flaconcino sulla superficie di lavoro leggermente inclinato. Tenere l'intera lunghezza dell'ago nel flaconcino con la punta sotto la superficie della soluzione per tutto il tempo. Aspirare lentamente il liquido fino alla tacca di 1 mL posta a lato della siringa.
Togliere la siringa e l'ago dal flaconcino. Rimettere il cappuccio protettivo sull'ago verde per la ricostituzione. Ruotare l'ago verde dalla siringa per toglierlo. Fare attenzione a non toccare l'estremità della siringa.

Un secondo ago (blu) viene fornito per l'iniezione di AVONEX. E' un normale ago per iniezioni intramuscolo. Con lo stesso procedimento visto prima, assicurare per rotazione l'ago blu per iniezione sulla siringa. Rimuovere il cappuccio di plastica dall'ago tirandolo e tenendolo vicino. Per togliere l'aria, tenere la siringa verso l'alto e dare dei leggeri colpetti per portare le bolle verso l'alto. Spingere lo stantuffo con attenzione per eliminare l'aria senza espellere più di una piccola goccia di liquido. Rimettere il cappuccio dell'ago e metterlo da parte mentre il sito di iniezione viene preparato.

Iniezione

Il luogo di iniezione deve essere scelto e pulito con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool prima dell'iniezione. Togliere il cappuccio di protezione dall'ago ed inserire l'ago attraverso la pelle nel muscolo. Iniettare lentamente e togliere la siringa. Successivamente, se necessario, applicare un cerotto sul luogo dell'iniezione.

Corretta eliminazione del materiale utilizzato

Collocare gli aghi, le siringhe, le fiale ed i flaconcini in un contenitore a parte. La carta utilizzata ed i batuffoli utilizzati possono essere messi in un normale raccoglitore di rifiuti.

- Modalità di intervento in caso di dose eccessiva:

A causa della via di somministrazione e della presentazione, è improbabile che possa verificarsi un sovradosaggio. Ciononostante, un sovradosaggio di un qualunque farmaco deve essere evitato. Se si è preoccupati di un sovradosaggio chiamare il proprio medico o il farmacista per ulteriori consigli.

9. DESCRIZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI NEL CORSO DELL'IMPIEGO NORMALE DEL MEDICINALE

Così come per qualunque altro medicinale, AVONEX (Interferone beta-la) può provocare effetti collaterali indesiderati.

I più comuni effetti collaterali sono i sintomi simil-influenzali quali mal di testa, febbre, brividi, dolori e malessere muscolare, sensazione di debolezza e stanchezza. Questi possono essere più comuni all'inizio del trattamento e diminuiscono con l'uso continuato. Per attenuare questi sintomi, il proprio medico può consigliare di prendere un analgesico antipiretico prima di una dose di AVONEX e poi ogni sei ore, per 24 ore dopo ciascuna iniezione. Consultare sempre il proprio medico prima di assumere qualunque cosa con AVONEX. Se il medico raccomanda un analgesico antipiretico, seguire il consiglio attentamente: non assumere dosi di analgesico antipiretico superiori a quelle raccomandate.

Altri effetti collaterali meno comuni comprendono :

- Palpitazioni
- Mal di schiena
- Rossore del viso
- Nausea, vomito
- Diarrea
- Arrossamento o dolore al sito di iniezione
- Perdita di appetito
- Dolore articolare
- Difficoltà nel prendere sonno
- Nervosismo
- Eruzione cutanea fugace

Riferire immediatamente al proprio medico o al personale sanitario se si prova uno qualsiasi degli effetti sopra riportati o se si nota qualsiasi altro effetto non usuale mentre si è in trattamento con AVONEX.

10. LA DATA DI SCADENZA E' INDICATA SULL'IMBALLAGGIO

Il periodo di validità di AVONEX (Interferone beta-1a) è di 24 mesi. Non usare il prodotto dopo la data di scadenza riportata in etichetta. I primi due numeri indicano il mese dopo il quale il prodotto non può più essere usato, gli ultimi due numeri indicano l'anno di scadenza.

- Conservazione di AVONEX:

Conservare AVONEX chiuso a temperatura uguale o inferiore ai 25 °C. Non conservare nel congelatore. AVONEX non deve essere congelato o esposto ad alte temperature.

La soluzione ricostituita (una volta nella siringa) può essere conservata a 2-8 °C fino a 6 ore prima dell'iniezione. La soluzione ricostituita non deve essere congelata o esposta ad alte temperature.

NON USARE AVONEX (Interferone beta-1a):

- Se il sigillo del flaconcino è rotto
- Se il liquido ottenuto dopo la ricostituzione è colorato o sono visibili particelle in sospensione

11. DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

12. ALTRE INFORMAZIONI

Per ogni informazione su questo medicinale si prega di contattare il rappresentante locale del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België, Luxembourg, and Nederland
Biogen B.V.
World Trade Centre
Stawinskylaan 757
1077 XX Amsterdam
Nederland
Phone: (31) 20 57 11 866

Danmark
Astra Danmark A/S
Roskildevej 22
2620 Albertslund
Denmark
Phone: (43) 66 64 62

Deutschland and Osterreich
Biogen GmbH
Carl-Zeiss-Ring 6
85737 Ismaning
Deutschland
Phone: (49) - (0) 89 99 617/0

España
Ctra. Nacional I, Km. 36
28750 San Augustin de Quadalix - Madrid -
Espana
Teléfono (34) (9) 1 841 82 50

France
Biogen France S.A.
"Le Capitole"
55 avenue des Champs Pierreux
92012 Nanterre Cedex - France
Phone: 01 41 37 95 95

Ελλάδα
Genesis Pharma A.E.
45, Βορειου Ηπερου
Μαρουυσσι
Αθηνα
Ελλάδα
Τηλ: 30 - (0) 1 61 43 246

Portugal
Apartado 28
Casal Colaride
Agualva
2736 Cacém Codex
Portugal
Telefone: 351-(0) 1 431 2531

Italia
Dompé Biotech S.p.A.
Via Santa Lucia, 4
20122 Milano
Italia
Phone: (39) 2 583 834 10

Sverige
Astra Läkemedel AB
S-151 85 Södertälje
Sweden
Phone (46) 8 553 260 00

Suomi
Suomen Astra Oy
Et. Salmitie
Masala, 02430
Suomi
Phone: (358) 9 61 36 51

United Kingdom and Ireland
Biogen Limited
Ocean House, The Ring
Bracknell, Berkshire RG12 1AX
United Kingdom
Phone: (44) 1 344 867 033

97A9035

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «NORVIR - Ritonavir» iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/016/001-002

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 2314 del 22 luglio 1997, notificata alla Repubblica italiana il 25 luglio 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 18 settembre 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «NORVIR - Ritonavir» è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato I della predetta decisione;

b) l'allegato III.*B* (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato II della predetta decisione.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Norvir soluzione orale 80 mg/ml

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Norvir soluzione orale contiene 80 mg/ml di ritonavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Norvir è indicato in associazione con farmaci antiretrovirali analoghi dei nucleosidi, per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e con immunodeficienza avanzata o progressiva.

Dati relativi ad end-points clinici sono disponibili solamente in pazienti con patologia da HIV in stadio avanzato. In pazienti con infezione da HIV in stadio meno avanzato, gli unici dati disponibili sono quelli relativi ai markers biologici, quali la carica virale e la conta dei linfociti CD4. In questi pazienti, studi sugli effetti del ritonavir sugli end-points clinici sono in corso.

Consultare la Sezione 5.1 per i risultati degli studi principali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Norvir soluzione è una formulazione per via orale da assumere preferibilmente con i pasti. Il dosaggio consigliato di ritonavir soluzione è di 600 mg (7.5 ml) due volte al giorno, per via orale.

Il gusto amaro di Norvir può essere attenuato se il prodotto viene miscelato a latte e cioccolato.

Uso pediatrico: la sicurezza e l'efficacia di ritonavir nei bambini di età inferiore ai 12 anni non è stata ancora dimostrata.

Disturbi renali ed epatici: attualmente non esistono dati specifici per queste tipologie di pazienti e non è quindi possibile consigliare dosaggi specifici. Ritonavir e metabolizzato ed eliminato principalmente dal fegato. Norvir non deve essere somministrato a pazienti con grave insufficienza epatica (consultare Sezione 4.3 - Controindicazioni). Poichè ritonavir e' fortemente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere eliminato in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

4.3 Controindicazioni

Norvir è controindicato in pazienti con accertata ipersensibilità al ritonavir o a qualcuno degli eccipienti. Norvir è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica.

Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che ritonavir e un potente inibitore delle biotrasformazioni mediate dal citocromo CYP3A e dal CYP2D6. Sulla base soprattutto della letteratura pubblicata, si ritiene che ritonavir possa causare un notevole aumento delle concentrazioni plasmatiche dei seguenti farmaci: amiodarone, astemizolo, bepridil, bupropion, cisapride, clozapina, diidroergotamina, encainide, ergotamina, flecainide, meperidina, pimozide, piroxicam, propafenone, propossifene, chinidina e terfenadina. Sono accertati rischi di aritmia, di anomalie ematologiche, di convulsioni, o di altri effetti collaterali potenzialmente gravi dovuti a questi farmaci. Inoltre, grave caratterizzato da vasospasmo periferico ed ischemia alle estremità. È stato associato alla somministrazione contemporanea di Ritonavir ed ergotamina o diidroergotamina. Questi farmaci non devono essere somministrati ergotismo

contemporaneamente al ritonavir. E inoltre possibile che ritonavir produca aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dei seguenti farmaci sedativi e ipnotici ad elevata metabolizzazione: alprazolam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam e zolpidem. A causa della elevata potenzialità di sedazione e depressione respiratoria provocata da questi farmaci, si deve evitare la somministrazione contemporanea con ritonavir.

L'uso concomitante di ritonavir e rifabutina e' controindicato a causa delle conseguenze cliniche quali la uveite, causata dal notevole aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica e sulla sicurezza d'uso del ritonavir in pazienti con significativa insufficienza epatica o renale. Ritonavir e metabolizzato ed eliminato principalmente per via epatica. Per questo motivo si raccomanda cautela nella somministrazione del farmaco a pazienti con insufficienza epatica (consultare Sezione 4.3 - Controindicazioni).

Non è stata ancora accertata la sicurezza e l'efficacia di ritonavir nei bambini al di sotto dei 12 anni. Ritonavir deve pertanto essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 12 anni solo se i benefici potenziali superano in modo evidente i possibili rischi.

Al momento non sono disponibili dati farmacocinetici relativi all'uso combinato nell'uomo di Norvir con farmaci antiretrovirali diversi da zidovudina e didanosina (ddI). Sebbene l'uso clinico combinato con zalcitabina (ddC) e stavudina (d4T) in un numero relativamente limitato di pazienti non sembri associabile ad effetti sfavorevoli, la combinazione di Norvir con altri analoghi dei nucleosidi deve essere oggetto di un attento monitoraggio terapeutico e di sicurezza d'uso.

Un monitoraggio supplementare e' raccomandato quando si verifichi diarrea. La frequenza relativamente elevata di diarrea in corso di trattamento con ritonavir puo' compromettere l'assorbimento e la efficacia terapeutica (per la minore aderenza alla prescrizione da parte del paziente) del ritonavir o di altre terapie concomitanti. Vomito forte persistente e/o diarrea associati con l'uso di Ritonavir potrebbe anche compromettere la funzione renale. In pazienti con insufficienza renale è consigliato monitorare detta funzione.

Uno studio farmacocinetico ha dimostrato che il ritonavir determina un notevole inibizione del metabolismo del saquinavir aumentandone sensibilmente le concentrazioni plasmatiche (vedi punto 4.5 -Interazioni). A causa della mancanza di sufficienti dati di sicurezza clinica, il ritonavir non deve essere somministrato contemporaneamente al saquinavir o ad altri inibitori delle proteasi.

Norvir soluzione orale contiene il 43% di etanolo; è quindi da evitare la co-somministrazione di Norvir con disulfiram e con altri farmaci che producono reazioni simili a quelle del disulfiram (es. metronidazolo).

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possible continuare il trattamento con proteasi-inibitori o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d' azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Pazienti con concomitanti epatiti di tipo B o C possono essere maggiormente a rischio di incremento dei livelli di transaminasi. Consequentamente, la somministrazione di ritonavir, da solo o in associazione con altri antiretrovirali, va effetuata con cautela in pazienti con precedenti di epatopatie, livelli enzimatici epatici anormali o epatiti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Vedere anche controindicazioni (Sezione 4.3).

Ritonavir ha una elevata affinità per molti isoenzimi del citocromo P450 (CYP) nel seguente ordine: CYP3A > CYP2D6 > CYP2C9. Oltre a quelli elencati nella Sezione controindicazioni, anche i seguenti farmaci o classi di farmaci, sono (o si sospetta siano) metabolizzati da questi stessi isoenzimi del citocromo P450: immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), antibiotici macrolidi (es. eritromicina), alcuni steroidi (es. desametazone, prednisolone), altri inibitori delle proteasi dell'HIV, antiistaminici non sedativi (es. loratidina), calcio-antagonisti, diversi antidepressivi triciclici (es. desipramina, imipramina, amitriptilina, nortrip'·'ina), altri antidepressivi (es. fluoxetina, paroxetina, sertralina), neurolettici (es. aloperidolo, risperidone, tioridazina), antifungini (es. ketoconazolo, itraconazolo), morfinomimetici (es. metadone, fentanil), carbamazepina, warfarin, tolbutamide. A causa del possibile notevole aumento dei livelli sierici di questi farmaci, questi non dovrebbero essere usati contemporaneamente al ritonavir senza una seria valutazione dei potenziali rischi e benefici. Si raccomanda inoltre un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e collaterali, quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente al ritonavir.

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi all'uso contemporaneo di morfina e ritonavir. Sulla base del metabolismo della morfina (glucuronidazione), si dovrebbero prevedere livelli piu' bassi di morfina.

Norvir determina un aumento della AUC (area sotto la curva) dei seguenti farmaci, quando somministrati contemporaneamente:

Claritromicina: a causa dell'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non dovrebbe essere necessaria la riduzione della dose nei pazienti con normale funzione renale. Nei pazienti con insufficienza renale, i seguenti aggiustamenti posologici devono essere considerati: per valori di clearance della creatinina (CL_{CR}) compresi tra 30 e 60 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%; per valori di CL_{CR} < 30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Dosi di Claritromicina > 1 g/die non devono essere somministrate in corso di trattamento con Norvir.

Desipramina: riduzione delle dosi di desipramina devono essere considerate in pazienti che assumono questo farmaco in combinazione con ritonavir.

Rifabutina ed il suo metabolita attivo 25-O-deacetil-rifabutina: l'uso concomitante di questo farmaco con il ritonavir ha determinato un notevole incremento della AUC della rifabutina e del suo metabolita attivo 25-O-deacetil-rifabutina, associato a conseguenze cliniche. Pertanto, l'uso contemporaneo di ritonavir e rifabutina e' controindicato (vedere Sezione 4.3 - Controindicazioni).

Saquinavir: risultati preliminari derivati da alcuni studi farmacocinetici in pazienti e volontari sani indicano che la somministrazione contemporanea di Ritonavir al dosaggio di 400-600 mg, due volte al giorno, produce un notevole aumento dei livelli sierici di Saquinavir allo stato stazionario.

Norvir riduce la AUC dei seguenti farmaci, se somministrati contemporaneamente:

Zidovudina (AZT) e ddI: la zidovudina e la ddI hanno effetti minimi, se non nulli, sulla farmacocinetica del ritonavir. Il Ritonavir ha ridotto la AUC media della zidovudina di circa il 25%, in uno studio la cui durata non e' stata sufficiente a raggiungere lo stato stazionario per il ritonavir. Il ritonavir ha determinato una riduzione della AUC media della ddI del 13%, quando la ddI e' stata somministrata a distanza di 2.5 ore dal ritonavir. Durante la terapia di combinazione con il ritonavir, non dovrebbero rendersi necessarie modifiche delle dosi di AZT o ddI. Communque, la somministrazione di ritonavir e ddI deve essere intervallata almeno do 2 ore e mezzo l'uno dall'altro per evitare incompatibilità tra I due farmaci. Non sono ancora disponibili dati di farmacocinetica nell'uomo, in combinazione con farmaci antiretrovirali diversi da zidovudina e ddI (vedere anche Sezione 4.4 - Avvertenze e speciali precauzioni d'uso).

Etinil-estradiolo: poiche' la somministrazione contemporanea di ritonavir con un contraccettivo orale a combinazione fissa ha determinato una riduzione della AUC media di etinil-estradiolo del 41%, si consiglia di aumentare il dosaggio dei contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo oppure di utilizzare metodi alternativi di contraccezione.

Teofillina: una dose piu' elevata di teofillina puo essere richiesta, considerando che l'uso contemporaneo con il ritonavir ha causato una riduzione di circa il 45% della AUC della teofillina.

Sulfametossazolo-trimetoprim in combinazione fissa: la somministrazione contemporanea di Norvir e di sulfametossazolo/trimetoprim ha causato una diminuzione del 20% della AUC del sulfametossazolo ed un aumento del 20% della AUC del trimetoprim. Durante la terapia concomitante con Norvir, non dovrebbero rendersi necessarie modifiche del dosaggio di sulfametossazolo/trimetoprim.

Poiché il ritonavir è fortemente legato alle proteine plasmatiche, si deve tenere conto della possibilità dell'aumento degli effetti terapeutici e tossici dovuti allo spostamento del legame proteico, causa l'uso concomitante di altri farmaci.

Quando ritonavir e stato somministratko contemporeamente con disopiramide, mexiletina, nefazadone o fluoxetina sons stati segnalati eventi cardiaci e neurologici. Non è da escludere la possibilità di interazione tra i farmaci.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono state osservate malformazioni derivanti dal trattamento con ritonavir né nei ratti né nei conigli. Nei ratti è stata osservata tossicità nello sviluppo embrionale (letalita' embrionale, ridotto peso corporeo fetale, ritardo della ossificazione e modificazioni dello sviluppo viscerale, compresa una ritardata discesa testicolare) verificatasi in genere solo a dosaggi tossici per la madre. La tossicità nello sviluppo nei conigli (letalita' embrionale, le riduzione del numero e del peso dei feti) si è verificata a dosaggi tossici per la madre. Non sono disponibili studi nelle donne in stato di gravidanza. Questo farmaco deve essere somministrato durante la gravidanza solo se i benefici potenziali superano in modo evidente i possibili rischi.

Non è noto se il ritonavir sia escreto nel latte umano. Negli studi sugli animali non e' stata valutata la escrezione nel latte; tuttavia uno studio condotto sul ratto ha dimostrato alcuni effetti sullo sviluppo della prole, durante l'allattamento, compatibili con l'escrezione del ritonavir nel latte. Le donne con infezione da HIV non devono in nessun caso allattare al seno i propri neonati, per evitare la trasmissione dell' HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non e' stata specificamente testata la capacita' di Norvir di interferire con la capacità di guidare un'auto o di usare macchinari. Poiche' sonnolenza e vertigine sono effetti collaterali noti di questo farmaco, cio' andrebbe considerato in caso di necessita' di guidare un'auto o di usare macchinari.

Norvir soluzione orale contiene il 43% di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici (Fase II/III), in ≥ 2% di 1033 pazienti sono stati riportati i seguenti effetti collaterali, la cui correlazione al ritonavir e' possibile, probabile o non nota:

Apparato gastrointestinale: Nausea (47,5%), diarrea (44,9%), vomito (23,6%), dolore addominale (11,6%), alterazione del gusto (11,4%); frequentemente dispepsia, anoressia, infiammazione della gola; occasionalmente flatulenza, secchezza delle fauci, eruttazione, ulcerazione del cavo orale.

Sistema nervoso: Parestesia periorale (26,6%), parestesia periferica (15,4%); frequentemente vertigine, parestesia, iperestesia, sonnolenza; occasionalmente insonnia, ansia.

Cute: Frequentemente eruzione cutanea; occasionalmente prurito, sudorazione.

Apparato respiratorio: Occasionalmente faringite; aumento della tosse.

Apparato cardiovascolare: Frequentemente vasodilatazione.

Altro: Astenia (22,3%), cefalea (15,5%); occasionalmente febbre, dolore, iperlipemia, mialgia, perdita di peso, diminuzione dei valori di tiroxina (T_4) libera e totale.

Nausea, diarrea, vomito, astenia, alterazione del gusto, parestesia periorale e periferica, vasodilatazione, sono stati gli effetti collaterali osservati piu' di frequente e sono considerati chiaramente correlati al ritonavir.

Sono state riportate reazioni allergiche incluse orticaria, moderate eruzioni cutanee, broncospasmo e angioedema. Sono stati inoltre segnalati rari casi di anafilassi.

Ci sono state segnalazioni di casi di convusione. E stata segnalata iperglicemia, in soggetti con o senza anamnesi diabetica. La relazione causa-effetto non è stata stabilita.

E stata segnalata disidratazione usualmente associata a sintomi gastrointestinali, qualque volta sfociantè in ipotensione, sincope o insufficienza renale. Sincope, ipotensione ortostatica ed insufficinza renale sono stati segnalati anche in assenza di manifesta disidratazione.

Pazienti in trattamento con solo Norvir o associato ad altri antiretrovirali hanno mostrato transaminasi fino a 5 volte il valore normale, epatiti clinicamente manifeste e ittero.

Parametri di laboratorio:

Innalzamento valori gamma-glutamil transpeptidasi (GGT) (12%); frequentemente, innalzamento creatinfosfokinasi (CPK), elevazione dei trigliceridi, della alanin-transaminasi (SGPT); occasionalmente, elevazione della aspartico-transaminasi (SGOT), elevazione della amilasi, elevazione dell' acido urico, riduzione del potassio, elevazione della glicemia, riduzione del calcio totale, elevazione del magnesio, elevazione della bilirubina totale e della fosfatasi alcalina.

Ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e iperuricemia sono state chiaramente correlate alla terapia con ritonavir.

Ematologia:

Conta leucocitaria bassa (16%); occasionalmente emoglobina bassa, granulociti neutrofili bassi, granulociti eosinofili alti, conta leucocitaria alta, granulociti neutrofili alti, aumentato tempo di protrombina.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio acuto di ritonavir nell'uomo è limitata. Un paziente arruolato in una sperimentazione clinica ha assunto 1500 mg di ritonavir/die per due giorni ed ha riportato parestesia, scomparsa dopo la diminuzione della dose. È stato segnalato un caso di disfunzione renale con eosinofilia.

I segni di tossicita osservati negli animali (topi e ratti) comprendono ridotta attivita', atassia, dispnea e tremori.

Non esiste un antidoto specifico per sovradosaggio da ritonavir. Il trattamento dovrebbe consistere in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. A causa delle caratteristiche di solubilità e della possibilità di eliminazione attraverso l'intestino, si propone di trattare i casi di sovradosaggio con lavanda gastrica e con somministrazione di carbone vegetale attivo. Poiché ritonavir e ampiamente metabolizzato dal fegato ed è fortemente legato alle proteine plasmatiche, e' improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del farmaco.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: antivirale per uso sistemico. Codice ATC: JO5 A EO3

Ritonavir è un inibitore peptidomimetico delle aspartil proteasi dell'HIV-1 e HIV-2, attivo per via orale. L'inibizione della proteasi dell'HIV rende l'enzima incapace di trasformare il precursore poliproteico gag-pol, con conseguente produzione di particelle HIV di morfologia immatura, incapaci di iniziare nuovi cicli di infezione. Ritonavir ha un'affinità selettiva per la proteasi dell'HIV ed ha una bassa attività inibente nei confronti delle aspartil proteasi dell'uomo.

I dati *in vitro* indicano che il ritonavir è attivo contro tutti i ceppi di HIV testati in una varietà di linee cellulari umane trasformate e primarie. La concentrazione di farmaco che inibisce il 50% e il 90% della replicazione virale *in vitro* è rispettivamente di circa 0,02 µM e 0,11 µM. Potenza simile e' stata riscontrata sia con i ceppi di HIV sensibili all'AZT che con quelli resistenti all'AZT. Gli studi che hanno misurato la tossicità cellulare diretta di ritonavir su varie linee cellulari non hanno evidenziato alcuna tossicità diretta a concentrazioni fino a 25 µM, con conseguente indice terapeutico *in vitro* di almeno 1000.

Resistenza

Sono stati selezionati ceppi dell'HIV-1 resistenti al ritonavir *in vitro*. I ceppi resistenti hanno mostrato ridotta sensibilità al ritonavir e l'analisi genotipica ha dimostrato che la resistenza era da attribuire primariamente a sostituzioni specifiche di aminoacidi nella proteasi dell'HIV-1, a livello dei codoni 82 e 84.

Durante gli studi clinici controllati è stata monitorata la suscettibilità al ritonavir dei ceppi isolati dai pazienti. Alcuni pazienti trattati con ritonavir in monoterapia hanno sviluppato ceppi di HIV con una diminuita sensibilità al farmaco. L'analisi seriale genotipica e fenotipica ha indicato che la sensibilità al ritonavir diminuisce in modo ordinato e scalare. Le variazioni iniziali si sono verificate in posizione 82, dalla valina originale in genere ad alanina o a fenilalanina (V82A/F). Ceppi virali isolati in vivo senza un cambiamento in corrispondenza del codone 82 non hanno una diminuita sensibilità al ritonavir.

Resistenza crociata con altri antiretrovirali

Su ceppi di HIV ottenuti serialmente da sei pazienti durante trattamento con ritonavir, e' stata osservata *in vitro* una ridotta sensibilita' al ritonavir, non accompagnata pero' da una analoga riduzione nella sensibilita' al saquinavir, in confronto a ceppi di riferimento basali. Tuttavia, I ceppi provenienti da due di questi pazienti hanno dimostrato una ridotta sensibilita' ad indinavir *in vitro* (di 8 volte). Una resistenza crociata tra ritonavir ed inibitori della trascrittasi inversa e' improbabile, a causa dei diversi bersagli enzimatici coinvolti. Un ceppo di HIV resistente ad AZT, testato *in vitro*, ha mantenuto una completa sensibilita' al ritonavir.

Dati clinici farmacodinamici

Gli effetti del ritonavir (somministrato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antiretrovirali) sui markers biologici di patologia, quali la conta dei CD4 e la carica virale, sono stati valutati in vari studi condotti su pazienti con infezione da HIV-1. Gli studi piu' importanti sono elencati di seguito.

In uno studio clinico controllato, ove la terapia con ritonavir e' stata aggiunta alla terapia antiretrovirale di base in pazienti con infezione da HIV-1, ampiamente trattati in precedenza con analoghi nucleosidici e con conta di CD4 basale ≤ 100 cellule/µl, e' stata dimostrata una riduzione della mortalita' e della incidenza di eventi clinici che determinano l' AIDS. Dopo 16 settimane di terapia, la variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base e' stata di -0.79 $\log_{10}$ (diminuzione massima: 1.29 $\log_{10}$) nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a -0.01 $\log_{10}$ nel gruppo di controllo. Gli analoghi nucleosidici piu' frequentemente utilizzati in questo studio sono stati zidovudina, stavudina, didanosina e zalcitabina.

In uno studio clinico che ha reclutato pazienti con infezione da HIV-1 in stadio meno avanzato (valori di CD4 compresi tra 200 e 500 cellule/µl), e che non avevano ricevuto precedente terapia antiretrovirale, il ritonavir utilizzato in monoterapia o in associazione con zidovudina ha ridotto la carica virale plasmatica ed ha determinato un aumento della conta dei CD4. Gli effetti del ritonavir utilizzato in monoterapia sono apparsi inaspettatamente di ampiezza sovrapponibile a quelli della terapia in combinazione, un risultato che non e' stato sufficientemente spiegato. La variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base, in 16 settimane di trattamento, e'

stata di -1.03 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a -0.80 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir+zidovudina e -0.42 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con sola zidovudina. I dati relativi alla valutazione degli end-points clinici in questo studio non sono ancora disponibili.

A causa del possibile rischio di insorgenza di resistenza virale si sconsiglia l'uso del ritonavir in monoterapia.

In uno studio clinico condotto in aperto su 32 pazienti con infezione da HIV-1, mai precedentemente trattati con antiretrovirali, la combinazione di ritonavir con zidovudina e zalcitabina ha determinato una riduzione della carica virale (diminuzione media a 20 settimane: -1.76 $\log_{10}$).

Sono in corso studi clinici per valutare le combinazioni terapeutiche ottimali, nonche' la efficacia e sicurezza a lungo termine di ritonavir.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Poichè non esiste una formulazione parenterale di ritonavir, non è stato possibile determinare i valori di assorbimento e biodisponibilità assoluta. Le caratteristiche farmacocinetiche di dosi multiple di ritonavir sono state studiate in volontari adulti HIV-positivi non a digiuno. Dopo somministrazioni multiple, l'accumulo di ritonavir è leggermente inferiore rispetto a quanto prevedibile dagli studi in dose singola, a causa di un aumento della clearance apparente tempo- e dose-dipendente (Cl/F).

E stata osservata una diminuzione delle concentrazioni minime del ritonavir nel tempo, probabilmente a causa di una induzione enzimatica, che si sono però stabilizzate alla fine della seconda settimana. Allo stato stazionario, con una dose di 600 mg due volte al giorno, i valori di concentrazione al picco (C_{max}) e di concentrazione minima (C_{trough}) sono stati rispettivamente di 11.2 ± 3.6 e di 3.7 ± 2.6 µg/ml (media ± DS). L'emivita ($t_{1/2}$) del ritonavir è stata di circa 3-5 ore. La clearance apparente allo stato stazionario nei pazienti trattati con 600 mg due volte al giorno è stata in media di 8.8 ± 3.2 L/h. La clearance renale e' stata in media minore di 0.1 L/h ed e' risultata relativamente costante in tutto il range di dosaggi studiato. Il tempo di concentrazione massima (T_{max}) e' rimasto costante a valori di circa 4 ore al crescere della dose. La farmacocinetica di ritonavir è dose dipendente: con l'aumento del dosaggio sono stati riportati aumenti più che proporzionali nell'AUC e nella C_{max}. L'assunzione di ritonavir con il cibo determina una maggiore esposizione al ritonavir rispetto alla ingestione del farmaco a digiuno.

Non sono state evidenziate differenze clinicamente significative di AUC o C_{max} tra uomini e donne. I parametri farmacocinetici di ritonavir non sono risultati associati in maniera statisticamente significativa con il peso corporeo o con la massa corporea magra.

Il volume di distribuzione apparente (V_B/F) di ritonavir è circa di 20-40 L dopo una dose singola di 600 mg. E stato rilevato un legame proteico di ritonavir nel plasma umano di circa il 98-99%. Ritonavir si lega sia alla glicoproteina acida alfa -1 umana (AAG) che all'albumina sierica umana (HSA) con affinità sovrapponibili. Il legame con le proteine plasmatiche è costante nel range di concentrazioni da 0.1 a 100 mg/ml.

Gli studi di distribuzione tissutale con ritonavir marcato C^{14} nei ratti hanno dimostrato che il fegato, la ghiandola surrenale, il pancreas, i reni e la tiroide trattengono le maggiori concentrazioni di farmaco. Il rapporto tessuto/plasma di circa 1, misurato nei linfonodi del ratto, suggerisce che il ritonavir si distribuisce nei tessuti linfatici. Il ritonavir penetra nel cervello in quantità minima.

E stato osservato che il ritonavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, in particolare dall'isoenzima CYP3A4 ed in misura inferiore dall'isoenzima CYP2D6. Gli studi sugli animali e gli esperimenti *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il ritonavir subisce in primo luogo un metabolismo ossidativo. Nell'uomo sono stati evidenziati quattro metaboliti del ritonavir. Il metabolita dell'ossidazione dell'isopropiltiazolo (M-2) è il principale, e ha un'attività antivirale simile a quella del farmaco progenitore. Tuttavia, l'AUC del metabolita M-2 è risultata di circa il 3% dell'AUC del farmaco progenitore.

Gli studi sull'uomo con ritonavir radiomarcato hanno dimostrato che l'eliminazione di ritonavir avviene primariamente per mezzo del sistema epatobiliare; circa l'86% del radiomarcato è stato rinvenuto nelle feci, e parte di questo prodotto recuperato e' probabilmente ritonavir non assorbito. In questi studi, la via renale non è risultata essere una via importante per l'eliminazione di ritonavir. Tali osservazioni hanno confermato quelle effettuate negli studi sugli animali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità con dosi ripetute su animali hanno identificato come principali organi bersaglio il fegato, la retina, la ghiandola tiroidea ed il rene. Le alterazioni epatiche riguardano gli elementi epatocellulari, biliari e fagocitici e sono state associate ad aumento degli enzimi epatici. Iperplasia dell'epitelio del pigmento retinico (RPE) e degenerazione retinica sono state evidenziate in tutti gli studi su roditori condotti con ritonavir, ma non sono state riscontrate nei cani. Evidenze ultrastrutturali suggeriscono che queste alterazioni retiniche possano essere secondarie a fosfolipidosi. Tuttavia gli studi clinici non hanno evidenziato modificazioni oculari indotte dal farmaco nell'uomo. Tutte le alterazioni tiroidee sono risultate reversibili dopo interruzione del trattamento. Le sperimentazioni cliniche nell'uomo non hanno rivelato alterazioni clinicamente significative nei test di funzionalità della tiroide. Modificazioni renali, comprendenti degenerazione tubulare, infiammazione cronica e proteinuria, sono state evidenziate nei ratti. Si pensa che esse siano attribuibili a malattie spontanee specie-specifiche. Inoltre, non sono state rilevate anomalie renali clinicamente significative nel corso di sperimentazioni cliniche.

Studi di carcinogenicita' a lungo termine in modelli animali non sono stati completati. Tuttavia, non e' stata dimostrata mutagenicita' o clastogenicita' dovuta al ritonavir in una serie di tests *in vitro* ed *in vivo*, che includono il test di mutazione batterica inversa di Ames su *S. typhimurium* ed *E. coli* , il test del linfoma murino, il test del micronucleo ed i tests di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Norvir soluzione orale contiene: etanolo, acqua depurata, olio di ricino poliossetilene 35, propilenglicole, acido citrico anidro, saccarina sodica, essenza di menta piperita, aroma caramello, colorante E110.

6.2 Incompatibilità

Norvir non va diluito con acqua.

6.3 Periodo di validità

24 mesi nelle condizioni di conservazione raccomandate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Norvir soluzione orale deve essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2° - 8°C fino alla consegna al paziente. La conservazione in frigorifero da parte del paziente non è necessaria se il farmaco è usato entro 30 giorni e conservato a temperatura inferiore a 30°C.

Evitare l'esposizione al calore eccessivo.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Norvir soluzione orale è fornito in flaconi color ambra da 90 ml in polietilene tereftalato (PET) per dosi multiple. Ogni confezione contiene 5 flaconi da 90 ml (450 ml). È inoltre fornito un misurino con graduazioni di 3.75 ml (dose da 300 mg), 5 ml (dose da 400 mg), 6.25 ml (dose da 500 mg) e 7.5 ml (dose da 600 mg).

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Dopo l'uso, il misurino deve essere immediatamente lavato con acqua calda e detersivo per piatti. Se pulito immediatamente, il farmaco residuo viene eliminato. Il misurino deve essere perfettamente asciugato prima dell'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Abbott·Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/016/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Norvir capsule 100 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula di Norvir contiene 100 mg di ritonavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Norvir è indicato in associazione con farmaci antiretrovirali analoghi dei nucleosidi, per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e con immunodeficienza avanzata o progressiva.

Dati relativi ad end-points clinici sono disponibili solamente in pazienti con patologia da HIV in stadio avanzato. In pazienti con infezione da HIV in stadio meno avanzato, gli unici dati disponibili sono quelli relativi ai markers biologici, quali la carica virale e la conta dei linfociti CD4. In questi pazienti, studi sugli effetti del ritonavir sugli end-points clinici sono in corso.

Consultare la Sezione 5.1 per i risultati degli studi principali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Norvir capsule va assunto per via orale, preferibilmente con i pasti. Il dosaggio consigliato di ritonavir capsule è di 600 mg (6 capsule) due volte al giorno, per via orale.

Uso pediatrico: la sicurezza e l'efficacia di ritonavir nei bambini di età inferiore ai 12 anni non è stata ancora dimostrata.

Disturbi renali ed epatici: attualmente non esistono dati specifici per queste tipologie di pazienti e non è quindi possibile consigliare dosaggi specifici. Ritonavir è metabolizzato ed eliminato principalmente dal fegato. Norvir non deve essere somministrato a pazienti con grave insufficienza epatica (consultare Sezione 4.3 - Controindicazioni). Poichè ritonavir è fortemente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere eliminato in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

4.3 Controindicazioni

Norvir [illegible]ontroindicato in pazienti con accertata ipersensibilità al ritonavir o a qualcuno degli ecci[illegible]enti. Norvir è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica.

Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che ritonavir è un potente inibitore delle biotrasformazioni mediate dal citocromo CYP3A e dal CYP2D6. Sulla base soprattutto della letteratura pubblicata, si ritiene che ritonavir possa causare un notevole aumento delle concentrazioni plasmatiche dei seguenti farmaci: amiodarone, astemizolo, bepridil, bupropion, cisapride, clozapina, diidroergotamina, encainide, ergotamina, flecainide, meperidina, pimozide, piroxicam, propafenone, propossifene, chinidina e terfenadina. Sono accertati rischi di aritmia, di anomalie ematologiche, di convulsioni, o di altri effetti collaterali potenzialmente gravi dovuti a questi farmaci. Inoltre, grave caratterizzato da vasospasmo periferico ed ischemia alle estremità. È stato associato alla somministrazione contemporanea di Ritonavir ed ergotamina o diidroergotamina. Questi farmaci non devono essere somministrati ergotismo contemporaneamente al ritonavir. E inoltre possibile che ritonavir produca aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dei seguenti farmaci sedativi e ipnotici ad elevata

metabolizzazione: alprazolam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam e zolpidem. A causa della elevata potenzialità di sedazione e depressione respiratoria provocata da questi farmaci, si deve evitare la somministrazione contemporanea con ritonavir.

L'uso concomitante di ritonavir e rifabutina e' controindicato a causa delle conseguenze cliniche quali la uveite, causata dal notevole aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica e sulla sicurezza d'uso del ritonavir in pazienti con significativa insufficienza epatica o renale. Ritonavir è metabolizzato ed eliminato principalmente per via epatica. Per questo motivo si raccomanda cautela nella somministrazione del farmaco a pazienti con insufficienza èpatica (consultare Sezione 4.3 - Controindicazioni).

Non è stata ancora accertata la sicurezza e l'efficacia di ritonavir nei bambini al di sotto dei 12 anni. Ritonavir deve pertanto essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 12 anni solo se i benefici potenziali superano in modo evidente i possibili rischi.

Al momento non sono disponibili dati farmacocinetici relativi all'uso combinato nell'uomo di Norvir con farmaci antiretrovirali diversi da zidovudina e didanosina (ddI). Sebbene l'uso clinico combinato con zalcitabina (ddC) e stavudina (d4T) in un numero relativamente limitato di pazienti non sembri associabile ad effetti sfavorevoli, la combinazione di Norvir con altri analoghi dei nucleosidi deve essere oggetto di un attento monitoraggio terapeutico e di sicurezza d'uso.

Un monitoraggio supplementare e' raccomandato quando si verifichi diarrea. La frequenza relativamente elevata di diarrea in corso di trattamento con ritonavir puo' compromettere l'assorbimento e la efficacia terapeutica (per la minore aderenza alla prescrizione da parte del paziente) del ritonavir o di altre terapie concomitanti. Vomito forte persistente e/o diarrea associati con l'uso di Ritonavir potrebbe anche compromettere la funzione renale. In pazienti con insufficienza renale è consigliato monitorare detta funzione.

Uno studio farmacocinetico ha dimostrato che il ritonavir determina un notevole inibizione del metabolismo del saquinavir aumentandone sensibilmente le concentrazioni plasmatiche (vedi punto 4.5 -Interazioni). A causa della mancanza di sufficienti dati di sicurezza clinica, il ritonavir non deve essere somministrato contemporaneamente al saquinavir o ad altri inibitori delle proteasi.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possible continuare il trattamento con proteasi-inibitori o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d' azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Pazienti con concomitanti epatiti di tipo B o C possono essere maggiormente a rischio di incremento dei livelli di transaminasi. Consequentamente, la somministrazione di ritonavir da solo o in associazione con altri antiretrovirali, va effetuata con cautela in pazienti con precedenti di epatopatie, livelli enzimatici epatici anormali o epatiti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Vedere anche controindicazioni (Sezione 4.3).

Ritonavir ha una elevata affinità per molti isoenzimi del citocromo P450 (CYP) nel seguente ordine: CYP3A > CYP2D6 > CYP2C9. Oltre a quelli elencati nella Sezione controindicazioni, anche i seguenti farmaci o classi di farmaci, sono (o si sospetta siano) metabolizzati da questi stessi isoenzimi del citocromo P450: immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), antibiotici macrolidi (es. eritromicina), alcuni steroidi (es. desametazone, prednisolone), altri inibitori delle proteasi dell'HIV, antiistaminici non sedativi (es. loratidina), calcio-antagonisti, diversi antidepressivi triciclici (es. desipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina), altri

antidepressivi (es. fluoxetina, paroxetina, sertralina), neurolettici (es. aloperidolo, risperidone, tioridazina), antifungini (es. ketoconazolo, itraconazolo), morfinomimetici (es. metadone, fentanil), carbamazepina, warfarin, tolbutamide. A causa del possibile notevole aumento dei livelli sierici di questi farmaci, questi non dovrebbero essere usati contemporaneamente al ritonavir senza una seria valutazione dei potenziali rischi e benefici. Si raccomanda inoltre un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e collaterali, quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente al ritonavir.

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi all'uso contemporaneo di morfina e ritonavir. Sulla base del metabolismo della morfina (glucuronidazione), si dovrebbero prevedere livelli piu' bassi di morfina.

Norvir determina un aumento della AUC (area sotto la curva) dei seguenti farmaci, quando somministrati contemporaneamente:

Claritromicina: a causa dell'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non dovrebbe essere necessaria la riduzione della dose nei pazienti con normale funzione renale. Nei pazienti con insufficienza renale, i seguenti aggiustamenti posologici devono essere considerati: per valori di clearance della creatinina (CL_{CR}) compresi tra 30 e 60 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%; per valori di CL_{CR} < 30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Dosi di Claritromicina > 1 g/die non devono essere somministrate in corso di trattamento con Norvir.

Desipramina: riduzione delle dosi di desipramina devono essere considerate in pazienti che assumono questo farmaco in combinazione con ritonavir.

Rifabutina ed il suo metabolita attivo 25-O-deacetil-rifabutina: l'uso concomitante di questo farmaco con il ritonavir ha determinato un notevole incremento della AUC della rifabutina e del suo metabolita attivo 25-O-deacetil-rifabutina, associato a conseguenze cliniche. Pertanto, l'uso contemporaneo di ritonavir e rifabutina e' controindicato (vedere Sezione 4.3 - Controindicazioni).

Saquinavir: risultati preliminari derivati da alcuni studi farmacocinetici in pazienti e volontari sani indicano che la somministrazione contemporanea di Ritonavir al dosaggio di 400-600 mg, due volte al giorno, produce un notevole aumento dei livelli sierici di Saquinavir allo stato stazionario.

Norvir riduce la AUC dei seguenti farmaci, se somministrati contemporaneamente:

Zidovudina (AZT) e ddI: la zidovudina e la ddI hanno effetti minimi, se non nulli, sulla farmacocinetica del ritonavir. Il Ritonavir ha ridotto la AUC media della zidovudina di circa il 25%, in uno studio la cui durata non e' stata sufficiente a raggiungere lo stato stazionario per il ritonavir. Il ritonavir ha determinato una riduzione della AUC media della ddI del 13%, quando la ddI e' stata somministrata a distanza di 2.5 ore dal ritonavir. Durante la terapia di combinazione con il ritonavir, non dovrebbero rendersi necessarie modifiche delle dosi di AZT o ddI. Communque, la somministrazione di ritonavir e ddI deve essere intervallata almeno do 2 ore e mezzo l'uno dall'altro per evitáre incompatibilità tra I due farmaci. Non sono ancora disponibili dati di farmacocinetica nell'uomo, in combinazione con farmaci antiretrovirali diversi da zidovudina e ddI (vedere anche Sezione 4.4 - Avvertenze e speciali precauzioni d'uso).

Etinil-estradiolo: poiche' la somministrazione contemporanea di ritonavir con un contraccettivo orale a combinazione fissa ha determinato una riduzione della AUC media di etinil-estradiolo del 41%, si consiglia di aumentare il dosaggio dei contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo oppure di utilizzare metodi alternativi di contraccezione.

Teofillina: una dose piu' elevata di teofillina puo' essere richiesta, considerando che l'uso contemporaneo con il ritonavir ha causato una riduzione di circa il 45% della AUC della teofillina.

Sulfametossazolo-trimetoprim in combinazione fissa: la somministrazione contemporanea di Norvir e di sulfametossazolo/trimetoprim ha causato una diminuzione del 20% della AUC del sulfametossazolo ed un aumento del 20% della AUC del trimetoprim. Durante la terapia

concomitante con Norvir, non dovrebbero rendersi necessarie modifiche del dosaggio di sulfametossazolo/trimetoprim.

Poiché il ritonavir è fortemente legato alle proteine plasmatiche, si deve tenere conto della possibilità dell'aumento degli effetti terapeutici e tossici dovuti allo spostamento del legame proteico, causa l'uso concomitante di altri farmaci.

Quando ritonavir è stato somministratko contemporeamente con disopiramide, mexiletina, nefazadone o fluoxetina sons stati segnalati eventi cardiaci e neurologici. Non è da escludere la possibilità di interazione tra i farmaci.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono state osservate malformazioni derivanti dal trattamento con ritonavir né nei ratti né nei conigli. Nei ratti è stata osservata tossicità nello sviluppo embrionale (letalita' embrionale, ridotto peso corporeo fetale, ritardo della ossificazione e modificazioni dello sviluppo viscerale, compresa una ritardata discesa testicolare) verificatasi in genere solo a dosaggi tossici per la madre. La tossicità nello sviluppo nei conigli (letalita' embrionale, riduzione del numero e del peso dei feti) si è verificata a dosaggi tossici per la madre. Non sono disponibili studi nelle donne in stato di gravidanza. Questo farmaco deve essere somministrato durante la gravidanza solo se i benefici potenziali superano in modo evidente i possibili rischi.

Non è noto se il ritonavir sia escreto nel latte umano. Negli studi sugli animali non e' stata valutata la escrezione nel latte; tuttavia uno studio condotto sul ratto ha dimostrato alcuni effetti sullo sviluppo della prole, durante l'allattamento, compatibili con l'escrezione del ritonavir nel latte. Le donne con infezione da HIV non devono in nessun caso allattare al seno i propri neonati, per evitare la trasmissione dell' HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non e' stata specificamente testata la capacita' di NORVIR di interferire con la capacità di guidare un'auto o di usare macchinari. Poiche' sonnolenza e vertigine sono effetti collaterali noti di questo farmaco, cio' andrebbe considerato in caso di necessita' di guidare un'auto o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici (Fase II/III), in ≥ 2% di 1033 pazienti sono stati riportati i seguenti effetti collaterali, la cui correlazione al ritonavir e' possibile, probabile o non nota:

Apparato gastrointestinale: Nausea (47,5%), diarrea (44,9%), vomito (23,6%), dolore addominale (11,6%), alterazione del gusto (11,4%); frequentemente dispepsia, anoressia, infiammazione della gola; occasionalmente flatulenza, secchezza delle fauci, eruttazione, ulcerazione del cavo orale.

Sistema nervoso: Parestesia periorale (26,6%), parestesia periferica (15,4%); frequentemente vertigine, parestesia, iperestesia, sonnolenza; occasionalmente insonnia, ansia.

Cute: Frequentemente eruzione cutanea; occasionalmente prurito, sudorazione.

Apparato respiratorio: Occasionalmente faringite; aumento della tosse.

Apparato cardiovascolare: Frequentemente vasodilatazione.

Altro: Astenia (22,3%), cefalea (15,5%); occasionalmente febbre, dolore, iperlipemia, mialgia, perdita di peso, diminuzione dei valori di tiroxina (T_4) libera e totale.

Nausea, diarrea, vomito, astenia, alterazione del gusto, parestesia periorale e periferica, vasodilatazione, sono stati gli effetti collaterali osservati piu' di frequente e sono considerati chiaramente correlati al ritonavir.

Sono state riportete reazioni allergiche incluse orticaria, moderate eruzioni cutanea, broncospasmo e angiodema. Sono stati inoltre segnalati rari casi di anafilassi.

Ci sono state segnalazioni di casi di convusione. E stata segnalata iperglicemia, in soggetti con o senza anamnesi diabetica. La relazione causa-effetto non è stata stabilita.

E stata segnalata disidratazione usualmente associata a sintomi gastrointestinali, qualque volta sfociante in ipotensione, sincope o insufficienza renale. Sincope, ipotensione ortostatica ed insufficinza renale sono stati segnalati anche in assenza di manifesta disidratazione.

Pazienti in trattamento con solo Norvir o associato ad altri antiretrovirali hanno mostrato transaminasi, fino a 5 volte il valore normale, epatiti clinicamente manifeste e ittero.

Parametri di laboratorio:

Innalzamento valori gamma-glutamil transpeptidasi (GGT) (12%); frequentemente, innalzamento creatinfosfokinasi (CPK), elevazione dei trigliceridi, della alanin-transaminasi (SGPT); occasionalmente, elevazione della aspartico-transaminasi (SGOT), elevazione della amilasi, elevazione dell' acido urico, riduzione del potassio, elevazione della glicemia, riduzione del calcio totale, elevazione del magnesio, elevazione della bilirubina totale e della fosfatasi alcalina.

Ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e iperuricemia sono state chiaramente correlate alla terapia con ritonavir.

Ematologia:

Conta leucocitaria bassa (16%); occasionalmente emoglobina bassa, granulociti neutrofili bassi, granulociti eosinofili alti, conta leucocitaria alta, granulociti neutrofili alti, aumentato tempo di protrombina.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio acuto di ritonavir nell'uomo è limitata. Un paziente arruolato in una sperimentazione clinica ha assunto 1500 mg di ritonavir/die per due giorni ed ha riportato parestesia, scomparsa dopo la diminuzione della dose. È stato segnalato un caso di disfunzione renale con eosinofilia.

I segni di tossicita' osservati negli animali (topi e ratti) comprendono ridotta attivita', atassia, dispnea e tremori.

Non esiste un antidoto specifico per sovradosaggio da ritonavir. Il trattamento dovrebbe consistere in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. A causa delle caratteristiche di solubilità e della possibilità di eliminazione attraverso l'intestino, si propone di trattare i casi di sovradosaggio con lavanda gastrica e con somministrazione di carbone vegetale attivo. Poiché ritonavir è ampiamente metabolizzato dal fegato ed è fortemente legato alle proteine plasmatiche, e' improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del farmaco.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: antivirale per uso sistemico. Codice ATC: JO5 A EO3

Ritonavir è un inibitore peptidomimetico delle aspartil proteasi dell'HIV-1 e HIV-2, attivo per via orale. L'inibizione della proteasi dell'HIV rende l'enzima incapace di trasformare il precursore poliproteico gag-pol, con conseguente produzione di particelle HIV di morfologia immatura, incapaci di iniziare nuovi cicli di infezione. Ritonavir ha un'affinità selettiva per la proteasi dell'HIV ed ha una bassa attività inibente nei confronti delle aspartil proteasi dell'uomo.

I dati *in vitro* indicano che il ritonavir è attivo contro tutti i ceppi di HIV testati in una varietà di linee cellulari umane trasformate e primarie. La concentrazione di farmaco che inibisce il 50% e il 90% della replicazione virale *in vitro* è rispettivamente di circa 0,02 μM e 0,11 μM. Potenza

simile e' stata riscontrata sia con i ceppi di HIV sensibili all'AZT che con quelli resistenti all'AZT. Gli studi che hanno misurato la tossicità cellulare diretta di ritonavir su varie linee cellulari non hanno evidenziato alcuna tossicità diretta a concentrazioni fino a 25 μM, con conseguente indice terapeutico *in vitro* di almeno 1000.

Resistenza

Sono stati selezionati ceppi dell'HIV-1 resistenti al ritonavir *in vitro*. I ceppi resistenti hanno mostrato ridotta sensibilità al ritonavir e l'analisi genotipica ha dimostrato che la resistenza era da attribuire primariamente a sostituzioni specifiche di aminoacidi nella proteasi dell'HIV-1, a livello dei codoni 82 e 84.

Durante gli studi clinici controllati è stata monitorata la suscettibilità al ritonavir dei ceppi isolati dai pazienti. Alcuni pazienti trattati con ritonavir in monoterapia hanno sviluppato ceppi di HIV con una diminuita sensibilità al farmaco. L'analisi seriale genotipica e fenotipica ha indicato che la sensibilità al ritonavir diminuisce in modo ordinato e scalare. Le variazioni iniziali si sono verificate in posizione 82, dalla valina originale in genere ad alanina o a fenilalanina (V82A/F). Ceppi virali isolati *in vivo* senza un cambiamento in corrispondenza del codone 82 non hanno una diminuita sensibilità al ritonavir.

Resistenza crociata con altri antiretrovirali

Su ceppi di HIV ottenuti serialmente da sei pazienti durante trattamento con ritonavir, e' stata osservata *in vitro* una ridotta sensibilita' al ritonavir, non accompagnata pero' da una analoga riduzione nella sensibilita' al saquinavir, in confronto a ceppi di riferimento basali. Tuttavia, I ceppi provenienti da due di questi pazienti hanno dimostrato una ridotta sensibilita' ad indinavir *in vitro* (di 8 volte). Una resistenza crociata tra ritonavir ed inibitori della trascrittasi inversa e' improbabile, a causa dei diversi bersagli enzimatici coinvolti. Un ceppo di HIV resistente ad AZT, testato *in vitro*, ha mantenuto una completa sensibilita' al ritonavir.

Dati clinici farmacodinamici

Gli effetti del ritonavir (somministrato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antiretrovirali) sui markers biologici di patologia, quali la conta dei CD4 e la carica virale, sono stati valutati in vari studi condotti su pazienti con infezione da HIV-1. Gli studi piu' importanti sono elencati di seguito.

In uno studio clinico controllato, ove la terapia con ritonavir e' stata aggiunta alla terapia antiretrovirale di base in pazienti con infezione da HIV-1, ampiamente trattati in precedenza con analoghi nucleosidici e con conta di CD4 basale $\leq$ 100 cellule/μl, e' stata dimostrata una riduzione della mortalita' e della incidenza di eventi clinici che determinano l' AIDS. Dopo 16 settimane di terapia, la variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base e' stata di -0.79 $\log_{10}$ (diminuzione massima: 1.29 $\log_{10}$) nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a -0.01 $\log_{10}$ nel gruppo di controllo. Gli analoghi nucleosidici piu' frequentemente utilizzati in questo studio sono stati zidovudina, stavudina, didanosina e zalcitabina.

In uno studio clinico che ha reclutato pazienti con infezione da HIV-1 in stadio meno avanzato (valori di CD4 compresi tra 200 e 500 cellule/μl), e che non avevano ricevuto precedente terapia antiretrovirale, il ritonavir utilizzato in monoterapia o in associazione con zidovudina ha ridotto la carica virale plasmatica ed ha determinato un aumento della conta dei CD4. Gli effetti del ritonavir utilizzato in monoterapia sono apparsi inaspettatamente di ampiezza sovrapponibile a quelli della terapia in combinazione, un risultato che non e' stato sufficientemente spiegato. La variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base, in 16 settimane di trattamento, e' stata di -1.03 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a -0.80 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir+zidovudina e -0.42 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con sola zidovudina. I dati relativi alla valutazione degli end-points clinici in questo studio non sono ancora disponibili.

A causa del possibile rischio di insorgenza di resistenza virale si sconsiglia l'uso del ritonavir in monoterapia.

In uno studio clinico condotto in aperto su 32 pazienti con infezione da HIV-1, mai precedentemente trattati con antiretrovirali, la combinazione di ritonavir con zidovudina e

zalcitabina ha determinato una riduzione della carica virale (diminuzione media a 20 settimane: -1.76 $\log_{10}$).

Sono in corso studi clinici per valutare le combinazioni terapeutiche ottimali, nonche' la efficacia e sicurezza a lungo termine di ritonavir.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Poichè non esiste una formulazione parenterale di ritonavir, non è stato possibile determinare i valori di assorbimento e biodisponibilità assoluta. Le caratteristiche farmacocinetiche di dosi multiple di ritonavir sono state studiate in volontari adulti HIV-positivi non a digiuno. Dopo somministrazioni multiple, l'accumulo di ritonavir è leggermente inferiore rispetto a quanto prevedibile dagli studi in dose singola, a causa di un aumento della clearance apparente tempo- e dose-dipendente (Cl/F). È stata osservata una diminuzione delle concentrazioni minime del ritonavir nel tempo, probabilmente a causa di una induzione enzimatica, che si sono però stabilizzate alla fine della seconda settimana. Allo stato stazionario, con una dose di 600 mg due volte al giorno, i valori di concentrazione al picco (C_{max}) e di concentrazione minima (C_{trough}) sono stati rispettivamente di 11.2 ± 3.6 e di 3.7 ± 2.6 µg/ml (media ± DS). L'emivita ($t_{1/2}$) del ritonavir è stata di circa 3-5 ore. La clearance apparente allo stato stazionario nei pazienti trattati con 600 mg due volte al giorno è stata in media di 8.8 ± 3.2 L/h. La clearance renale e' stata in media minore di 0.1 L/h ed e' risultata relativamente costante in tutto il range di dosaggi studiato. Il tempo di concentrazione massima (T_{max}) e' rimasto costante a valori di circa 4 ore al crescere della dose.

La farmacocinetica di ritonavir è dose dipendente: con l'aumento del dosaggio sono stati riportati aumenti più che proporzionali nell'AUC e nella C_{max}. L'assunzione di ritonavir con il cibo determina una maggiore esposizione al ritonavir rispetto alla ingestione del farmaco a digiuno.

Non sono state evidenziate differenze clinicamente significative di AUC o C_{max} tra uomini e donne. I parametri farmacocinetici di ritonavir non sono risultati associati in maniera statisticamente significativa con il peso corporeo o con la massa corporea magra.

Il volume di distribuzione apparente (V_B/F) di ritonavir è circa di 20-40 L dopo una dose singola di 600 mg. E stato rilevato un legame proteico di ritonavir nel plasma umano di circa il 98-99%. Ritonavir si lega sia alla glicoproteina acida alfa -1 umana (AAG) che all'albumina sierica umana (HSA) con affinità sovrapponibili. Il legame con le proteine plasmatiche è costante nel range di concentrazioni da 0.1 a 100 mg/ml.

Gli studi di distribuzione tissutale con ritonavir marcato C^{14} nei ratti hanno dimostrato che il fegato, la ghiandola surrenale, il pancreas, i reni e la tiroide trattengono le maggiori concentrazioni di farmaco. Il rapporto tessuto/plasma di circa 1, misurato nei linfonodi del ratto, suggerisce che il ritonavir si distribuisce nei tessuti linfatici. Il ritonavir penetra nel cervello in quantità minima.

E stato osservato che il ritonavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, in particolare dall'isoenzima CYP3A4 ed in misura inferiore dall'isoenzima CYP2D6. Gli studi sugli animali e gli esperimenti *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il ritonavir subisce in primo luogo un metabolismo ossidativo. Nell'uomo sono stati evidenziati quattro metaboliti del ritonavir. Il metabolita dell'ossidazione dell'isopropiltiazolo (M-2) è il principale, e ha un'attività antivirale simile a quella del farmaco progenitore. Tuttavia, l'AUC del metabolita M-2 è risultata di circa il 3% dell'AUC del farmaco progenitore.

Gli studi sull'uomo con ritonavir radiomarcato hanno dimostrato che l'eliminazione di ritonavir avviene primariamente per mezzo del sistema epatobiliare; circa l'86% del radiomarcato è stato rinvenuto nelle feci, e parte di questo prodotto recuperato e' probabilmente ritonavir non assorbito. In questi studi, la via renale non è risultata essere una via importante per l'eliminazione di ritonavir. Tali osservazioni hanno confermato quelle effettuate negli studi sugli animali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità con dosi ripetute su animali hanno identificato come principali organi bersaglio il fegato, la retina, la ghiandola tiroidea ed il rene. Le alterazioni epatiche riguardano gli elementi epatocellulari, biliari e fagocitici e sono state associate ad aumento degli enzimi epatici. Iperplasia dell'epitelio del pigmento retinico (RPE) e degenerazione retinica sono state evidenziate in tutti gli studi su roditori condotti con ritonavir, ma non sono state riscontrate nei cani. Evidenze ultrastrutturali suggeriscono che queste alterazioni retiniche possano essere secondarie a fosfolipidosi. Tuttavia gli studi clinici non hanno evidenziato modificazioni oculari indotte dal farmaco nell'uomo. Tutte le alterazioni tiroidee sono risultate reversibili dopo interruzione del trattamento. Le sperimentazioni cliniche nell'uomo non hanno rivelato alterazioni clinicamente significative nei test di funzionalità della tiroide. Modificazioni renali, comprendenti degenerazione tubulare, infiammazione cronica e proteinuria, sono state evidenziate nei ratti. Si pensa che esse siano attribuibili a malattie spontanee specie-specifiche. Inoltre, non sono state rilevate anomalie renali clinicamente significative nel corso di sperimentazioni cliniche.

Studi di carcinogenicita' a lungo termine in modelli animali non sono stati completati. Tuttavia, non e' stata dimostrata mutagenicita' o clastogenicita' dovuta al ritonavir in una serie di tests *in vitro* ed *in vivo*, che includono il test di mutazione batterica inversa di Ames su *S. typhimurium* ed *E. coli* , il test del linfoma murino, il test del micronucleo ed i tests di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Norvir capsule gelatinose contiene: gliceridi poliglicolici saturi, etanolo, olio di ricino poliossetilene 35, propilenglicole, trigliceridi a media catena, polisorbato 80, acido citrico anidro. I componenti dell'involucro sono: gelatina e polisorbato 80. I componenti della stampa sono: shellac, blue 2 e titanio diossido.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilita'.

6.3 Periodo di validità

12 mesi nelle condizioni di conservazione raccomandate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Norvir capsule deve essere sempre conservato in frigorifero, a una temperatura compresa tra 2° - 8°C.

Evitare l'esposizione al calore eccessivo ed il congelamento.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Norvir capsule e' fornito in flaconi color ambra in polietilene ad alta densita' (HDPE), contenenti 84 capsule ognuno. Ogni confezione contiene 4 flaconi da 84 capsule (336 capsule).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/016/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

ALLEGATO III.*B.*

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

NORVIR (ritonavir) soluzione orale 80 mg/ml

QUALE FARMACO E STATO PRESCRITTO? (Nome del prodotto e composizione)

NORVIR (ritonavir) soluzione orale contiene 80 mg/ml di ritonavir disciolto in alcool, acqua, olio di ricino poliossetilene 35 e propilenglicole. Gli altri ingredienti comprendono: saccarina sodica, acido citrico anidro, essenza di menta piperita, aroma caramello e colorante E110.

COME VIENE FORNITO NORVIR? (Forma farmaceutica)

NORVIR soluzione orale è fornito in flacone color ambra da 90 ml per dosi multiple. Ogni confezione contiene 5 flaconi da 90 ml. Ogni ml di Norvir contiene 80 mg di ritonavir.
NORVIR e' anche fornito in capsule contenenti 100 mg di ritonavir.

CHE COS'E NORVIR? (Gruppo farmaco-terapeutico)

NORVIR è un inibitore dell'enzima proteasi del virus della immunodeficienza umana (HIV). NORVIR aiuta a controllare l'infezione da HIV inibendo o interferendo con l'enzima proteasi che l'HIV utilizza per contagiare nuove cellule.

A CHI DEVO RIVOLGERMI SE HO DELLE DOMANDE SU NORVIR?

Se ha delle domande da porre su NORVIR, puo' rivolgersi al Suo Medico curante o al Farmacista, o contattare direttamente il rappresentante locale, indicato in fondo a questo foglietto illustrativo. Discuta con il Suo Medico curante tutti i problemi relativi alla Sua salute.

PERCHE MI E' STATO PRESCRITTO NORVIR? (Indicazioni terapeutiche)

Il Suo Medico Le ha prescritto NORVIR per aiutarLa a controllare l'infezione da HIV. NORVIR agisce rallentando la diffusione dell'infezione nel Suo organismo.
Una completa conoscenza degli effetti clinici del NORVIR non e' ancora disponibile, ma ulteriori studi sono in corso.
NORVIR può essere somministrato con altri farmaci anti-HIV. Le informazioni disponibili sull'uso di NORVIR con altri farmaci sono limitate. Sarà il Suo Medico curante a stabilire quali sono i farmaci migliori nel Suo caso.

A CHI NON PUO ESSERE SOMMINISTRATO NORVIR? (Controindicazioni)

Coloro che sono allergici a NORVIR o a qualsiasi altro componente non devono assumere questo farmaco.
Non assuma NORVIR in caso di gravidanza o di allattamento salvo diversa prescrizione medica. Avvisi il Suo Medico non appena ha o pensa di avere una gravidanza in corso o in caso di allattamento.
Gli esperti in campo sanitario raccomandano che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro neonati, per evitare la trasmissione dell' HIV.
I bambini di età inferiore ai 12 anni non devono assumere NORVIR, a meno di specifica indicazione del Medico curante.

I pazienti con gravi malattie epatiche non devono assumere NORVIR.
Durante la terapia con NORVIR **non deve** assumere astemizolo o terfenadina. Questi farmaci sono comunemente utilizzati per trattare sintomi allergici ed è possibile che siano disponibili senza presentazione di ricetta medica.
Durante la terapia con NORVIR **non deve** assumere alprazolam, amiodarone, bepridil, bupropion, cisapride, clorazepate, clozapina, diazepam, diidroergotamina, encainide, ergotamina, estazolam, flecainide, flurazepam, meperidina, midazolam, pimozide, piroxicam, propafenone, propossifene, chinidina, rifabutina, triazolam o zolpidem. Se Lei e' in terapia con uno di questi farmaci, domandi al Suo Medico se puo' utilizzare un altro farmaco durante il periodo di assunzione di NORVIR. Spesso esistono in commercio altri prodotti che possono essere utilizzati in alternativa.

Il NORVIR puo' interagire con alcuni altri farmaci, con potenziali conseguenze cliniche. L'uso dei seguenti farmaci in associazione con il NORVIR deve essere effettuato solamente sulla base di una prescrizione medica:
immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), antibiotici macrolidi (es. eritromicina, claritromicina), farmaci steroidi (es. desametazone, prednisolone, etinilestradiolo), altri inibitori delle proteasi dell'HIV, antiistaminici non sedativi (es. loratidina), calcio-antagonisti, diversi antidepressivi triciclici (es. desipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina), altri antidepressivi (es. fluoxetina, paroxetina, sertralina), neurolettici (es. aloperidolo, risperidone, tioridazina), antifungini (es. ketoconazolo, itraconazolo), morfinomimetici (es. metadone, fentanyl), carbamazepina, warfarin, tolbutamide, teofillina.
Sia certo di aver riferito al Suo Medico di **tutti** i farmaci che sta assumendo, compresi quelli che non necessitano di ricetta medica.

CHE COS'ALTRO DOVREI SAPERE SU NORVIR? (Speciali precauzioni per l'uso)

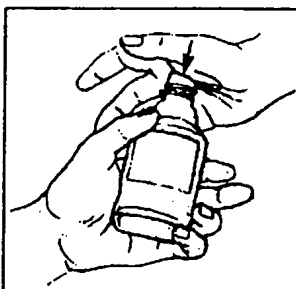
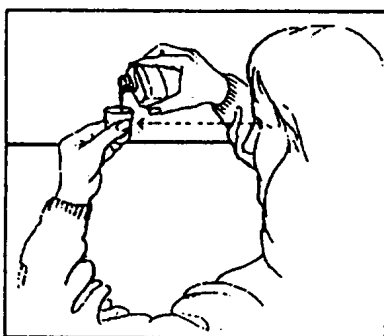
Non interrompa l'assunzione di NORVIR, anche se si sente meglio, senza prima consultare il Suo Medico curante.
NORVIR non ha mostrato di poter diminuire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altre persone attraverso i rapporti sessuali o il contatto con il sangue. A questo scopo, Lei deve utilizzare le adeguate precauzioni.
Coloro che soffrono di disturbi epatici e che assumono NORVIR necessitano di particolari controlli. Il Suo Medico deciderà se si tratta del Suo caso.
L'assunzione di NORVIR secondo la prescrizione dovrebbe garantirLe al meglio la possibilità di ritardare lo sviluppo di resistenza al farmaco.
Non deve assumere nessun farmaco OTC (senza bisogno di ricetta medica) senza aver prima consultato il Suo Medico. Informi ogni Medico che Le prescriva dei medicinali della Sua terapia in corso con NORVIR.
NORVIR soluzione orale contiene alcool. Pertanto durante la terapia non deve assumere farmaci che reagiscono con l'alcool, come il disulfiram.
Non e' stata specificamente studiata la capacita' di NORVIR di interferire con la capacità di guidare un'auto o di usare macchinari pesanti. Poiche' sonnolenza e vertigine sono effetti collaterali noti di questo farmaco, NORVIR potrebbe interferire con la capacita' di eseguire attivita' potenzialmente rischiose, come guidare un'auto o di usare macchinari pesanti.
NORVIR soluzione orale contiene il 43% di alcool.

COME DEVO ASSUMERE NORVIR? (Posologia e modalità di somministrazione)

Assuma NORVIR sempre secondo le modalità indicate dal Suo Medico. Il farmaco deve essere ingerito generalmente due volte al giorno, per via orale. La dose completa sarà di 7.5 ml al mattino e 7.5 ml dopo 12 ore.
NORVIR deve essere assunto preferibilmente con i pasti.
Come tutti gli altri farmaci anti-HIV, NORVIR deve essere assunto ogni giorno per aiutar. La a controllare l'HIV, indipendentemente dalla sensazione di benessere che ne possa derivare. Se un effetto collaterale Le impedisce di assumere NORVIR come prescritto, avvisi immediatamente il Suo Medico curante.
Se salta una dose di farmaco, cerchi di prendere questa dose prima possibile. Tuttavia, se una dose e saltata, non raddoppi la dose successiva.

Si accerti di avere sempre una quantità sufficiente di farmaco, in modo da non rimanerne sprovvisto. In caso di viaggio o di degenza in ospedale, si assicuri di avere NORVIR a sufficienza fino a quando non avra' la possibilità di acquistarne dell'altro.
NORVIR soluzione orale ha un retrogusto prolungato. Puo' assumere la soluzione da sola, oppure mescolarla a latte e cioccolato per migliorarne il sapore. NORVIR soluzione orale è stato testato con latte e cioccolato per accertare che la dose assorbita rimanga inalterata quando il farmaco è miscelato. Esegua questa miscelazione solo con una dose di prodotto per volta, e cerchi di assumerla subito. Non deve **miscelare** NORVIR con nessun altro liquido senza prima consultare il Suo Medico o Farmacista e **non** deve miscelarlo con acqua. Mangiare cibi salati, o bere prima o dopo l'assunzione di NORVIR soluzione orale può attenuare il sapore che rimane in bocca.

COME POSSO MISURARE LA DOSE CORRETTA DELLA SOLUZIONE?

Apra il tappo, munito di chiusura di sicurezza per bambini, spingendo con il palmo della mano e girando in senso antiorario, o nella direzione della freccia. Consulti il farmacista se ha difficoltà nell'apertura del flacone.

Il misurino fornito è stato appositamente studiato per facilitare il giusto dosaggio di NORVIR soluzione orale. Questo misurino, unito al tappo del flacone, è **l'unico** che deve utilizzare per misurare la Sua dose di farmaco.
Ponga il misurino su una superficie liscia alla altezza degli occhi. Lo riempia con NORVIR soluzione orale fino alla linea marcata con il dosaggio corrispondente alla Sua prescrizione. Non riempia il misurino seguendo le altre linee di dosaggio e non lo riempia troppo.

HO ASSUNTO LA DOSE CORRETTA?

Non si preoccupi se nel misurino rimane un po' di NORVIR soluzione orale dopo che ha bevuto, in quanto è normale che accada. Usi sempre l'apposito misurino per NORVIR soluzione orale in modo da essere sicuro di assumere la dose giusta.
Lavi il misurino con detersivo e acqua calda prima possibile. Se non dispone di acqua e detersivo, pulisca l'interno del misurino con un panno o fazzoletto di carta pulito e asciutto e in seguito lo lavi con acqua calda e detersivo. Se si lascia seccare NORVIR nel misurino, questo diventerà bianco e renderà più difficile distinguere le linee di dosaggio nella successiva somministrazione. Il liquido arancione rimasto nel misurino diventa bianco anche quando viene a contatto con l'acqua. Non lavi il misurino nella lavastoviglie.

COSA SUCCEDE SE NE ASSUMO TROPPO? (Sovradosaggio)

Se si accorge di avere assunto una dose di NORVIR maggiore di quella corretta, si metta immediatamente in contatto con il Suo Medico curante. Se non riesce a trovare il Medico, si rivolga ad un Pronto Soccorso.

QUALI EFFETTI COLLATERALI POSSO AVERE CON NORVIR? (Effetti indesiderati)

Durante il trattamento con NORVIR sono stati osservati alcuni effetti collaterali. I più comuni sono stati: disturbi allo stomaco, vomito, diarrea, sensazione di formicolio o di torpore alle mani, ai piedi, intorno alle labbra o alla bocca, sensazione di stanchezza e debolezza e/o gusto sgradevole in bocca.

Sono state reazioni allergiche, da leggere a gravi, con sintomi come eruzione cutanea, orticaria o difficoltà respiratoria.

Avvisi immediatamente il Suo Medico curante dell'insorgenza di qualunque disturbo.

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediamente il medico.

PER QUANTO TEMPO POSSO CONSERVARE UN FLACONE DI NORVIR? (Validità)

Dopo l'apertura si può conservare un flacone di NORVIR soluzione orale per 30 giorni, sia in frigorifero che a temperatura ambiente. Se il flacone è rimasto chiuso ed è stato conservato in frigorifero, il farmaco è valido fino alla data di scadenza indicata sulla confezione. Non si deve assumere NORVIR dopo la data di scadenza e non si deve utilizzare un flacone che è stato aperto per oltre 30 giorni.
Annoti la data di apertura del flacone di NORVIR soluzione orale.

COME DEVO CONSERVARE NORVIR? (Speciali precauzioni per la conservazione)

I flaconi di NORVIR soluzione orale possono essere tenuti in frigorifero (2° - 8°C) o a temperatura ambiente (meno di 30°C) per 30 giorni. Non conservi NORVIR soluzione orale in prossimità di fonti di calore o in luoghi troppo freddi (come in macchina in periodi di caldo o di freddo eccessivo, o nel congelatore).
E importante tenere NORVIR nel suo flacone e non trasferirlo in altri contenitori.
Come per tutti gli altri farmaci, tenere NORVIR lontano dalla portata dei bambini.

Produttore e titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Regno Unito

Data ultima revisione:

Per qualsiasi informazione su Norvir rivolgersi al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tel: (32 10) 475-311

Danmark
Bygstubben 15, Trorod
DK-2950 Vedebaek
Tel: (45-45) 67-01-00

Deutschland
Max-Planck-Ring 2
Delkenheim
D-65205 Wiesbaden
Tel: (49-6122) 58-0

Greece
512 Vouliagmenis Avenue
GR 174 56 Alimos
Athens
Tel: (30-1) 9985-555

España
c/Josefa Valcárcel, 48
28080 Madrid
Tel: (34-1) 337-5200

France
12 Rue de la Couture
Silic 233
94528 Rungis Cedex
Tel: (33-1) 4560-2500

Ireland
1 Broomhill Business Park
Tallaght
Dublin 24
Tel: (353-1) 451-7388

Italia
04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: (39-6) 928921

Luxembourg
(se reférer à la Belgique/België)

Nederland
Maalderij 21
1185 ZB Amstelveen
Tel: (31-20) 5454-500

Österreich
Diefenbachgasse 35
A-1150 Vienna
Tel: (43-1) 891-22

Portugal
Rua de Còrdova, 1-A
Alfragide
2720 Amadora
Tel: (351-1) 471-6903

Suomi
Vapaalantie 2 A
SF-01650 Vantaa
Tel: (358-0) 853-4022

Sverige
Torshamnsgatan 24
Kista, Stockholm
Tel: (46-8) 703-6700

United Kingdom
Abbott House
Norden Road
Maidenhead, Berkshire
SL6 4XE
Tel: (44-1628) 773-355

FOGLIO ILLUSTRATIVO

NORVIR (ritonavir) capsule da 100 mg

QUALE FARMACO E STATO PRESCRITTO? (Nome del prodotto e composizione)

Ogni capsula di NORVIR (ritonavir) contiene 100 mg di ritonavir disciolto in alcool, olio di ricino poliossetilene 35 e propilenglicole. Gli altri eccipienti comprendono: gliceridi poliglicolici saturi, trigliceridi a media catena, polisorbato 80 e acido citrico anidro. I componenti dell'involucro sono: gelatina e polisorbato 80. I componenti della stampa sono: shellac, blue 2 e titanio diossido.

COME VIENE FORNITO NORVIR? (Forma farmaceutica)

NORVIR capsule è fornito in un flacone contenente 84 capsule. Ogni confezione contiene 4 flaconi. Ogni capsula di Norvir contiene 100 mg di ritonavir.
NORVIR e' anche fornito in soluzione orale contenente 80 mg/ml di ritonavir.

CHE COS'E NORVIR? (Gruppo farmaco-terapeutico)

NORVIR è un inibitore dell'enzima proteasi del virus della immunodeficienza umana (HIV). NORVIR aiuta a controllare l'infezione da HIV inibendo o interferendo con l'enzima proteasi che l'HIV utilizza per contagiare nuove cellule.

A CHI DEVO RIVOLGERMI SE HO DELLE DOMANDE SU NORVIR?

Se ha delle domande da porre su NORVIR, puo' rivolgersi al Suo Medico curante o al Farmacista, o contattare direttamente il rappresentante locale, indicato in fondo a questo foglietto illustrativo. Discuta con il Suo Medico curante tutti i problemi relativi alla Sua salute.

PERCHE MI E' STATO PRESCRITTO NORVIR? (Indicazioni terapeutiche)

Il Suo Medico Le ha prescritto NORVIR per aiutarLa a controllare l'infezione da HIV. NORVIR agisce rallentando la diffusione dell'infezione nel Suo organismo.
Una completa conoscenza degli effetti clinici del NORVIR non e' ancora disponibile, ma ulteriori studi sono in corso.
NORVIR può essere somministrato con altri farmaci anti-HIV. Le informazioni disponibili sull'uso di NORVIR con altri farmaci sono limitate. Sarà il Suo Medico curante a stabilire quali sono i farmaci migliori nel Suo caso.

A CHI NON PUO ESSERE SOMMINISTRATO NORVIR? (Controindicazioni)

Coloro che sono allergici a NORVIR o a qualsiasi altro componente non devono assumere questo farmaco.
Non assuma NORVIR in caso di gravidanza o di allattamento salvo diversa prescrizione medica. Avvisi il Suo Medico non appena ha o pensa di avere una gravidanza in corso o in caso di allattamento.
Gli esperti in campo sanitario raccomandano che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro neonati, per evitare la trasmissione dell' HIV.
I bambini di età inferiore ai 12 anni non devono assumere NORVIR, a meno di specifica indicazione del Medico curante.
I pazienti con gravi malattie epatiche non devono assumere NORVIR.
Durante la terapia con NORVIR **non deve** assumere astemizolo o terfenadina. Questi farmaci sono comunemente utilizzati per trattare sintomi allergici ed è possibile che siano disponibili senza presentazione di ricetta medica.
Durante la terapia con NORVIR **non deve** assumere alprazolam, amiodarone, bepridil, bupropion, cisapride, clorazepate, clozapina, diazepam, diidroergotamina, encainide, ergotamina, estazolam, flecainide, flurazepam, meperidina, midazolam, pimozide, piroxicam, propafenone, propossifene, chinidina, rifabutina, triazolam o zolpidem. Se Lei e' in terapia con uno di questi farmaci, domandi al Suo Medico se puo' utilizzare un altro farmaco durante il periodo di assunzione di NORVIR. Spesso esistono in commercio altri prodotti che possono essere utilizzati in alternativa.
Il NORVIR puo' interagire con alcuni altri farmaci, con potenziali conseguenze cliniche. L'uso dei seguenti farmaci in associazione con il NORVIR deve essere effettuato solamente sulla base di una prescrizione medica:

immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), antibiotici macrolidi (es. eritromicina, claritromicina), farmaci steroidi (es. desametazone, prednisolone, etinilestradiolo), altri inibitori delle proteasi dell'HIV, antiistaminici non sedativi (es. loratidina), calcio-antagonisti, diversi antidepressivi triciclici (es. desipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina), altri antidepressivi (es. fluoxetina, paroxetina, sertralina), neurolettici (es. aloperidolo, risperidone, tioridazina), antifungini (es. ketoconazolo, itraconazolo), morfinomimetici (es. metadone, fentanil), carbamazepina, warfarin, tolbutamide, teofillina.
Sia certo di aver riferito al Suo Medico di **tutti** i farmaci che sta assumendo, compresi quelli che non necessitano di ricetta medica.

CHE COS'ALTRO DOVREI SAPERE SU NORVIR? (Speciali precauzioni per l'uso)

Non interrompa l'assunzione di NORVIR, anche se si sente meglio, senza prima consultare il Suo Medico curante.
NORVIR non ha mostrato di poter diminuire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altre persone attraverso i rapporti sessuali o il contatto con il sangue. A questo scopo, Lei deve utilizzare le adeguate precauzioni.
Coloro che soffrono di disturbi epatici e che assumono NORVIR necessitano di particolari controlli. Il Suo Medico deciderà se si tratta del Suo caso.
L'assunzione di NORVIR secondo la prescrizione dovrebbe garantirLe al meglio la possibilità di ritardare lo sviluppo di resistenza al farmaco.
Non deve assumere nessun farmaco OTC (senza bisogno di ricetta medica) senza aver prima consultato il Suo Medico. Informi ogni Medico che Le prescriva dei medicinali della Sua terapia in corso con NORVIR.
Non e' stata specificamente studiata la capacita' di NORVIR di interferire con la capacità di guidare un'auto o di usare macchinari. Poiche' sonnolenza e vertigine sono effetti collaterali noti di questo farmaco, NORVIR potrebbe interferire con la capacita' di eseguire attivita' potenzialmente rischiose, come guidare un'auto o di usare macchinari pesanti.

COME DEVO ASSUMERE NORVIR? (Posologia e modalità di somministrazione)

Assuma NORVIR sempre secondo le modalità indicate dal Suo Medico. Il farmaco deve essere ingerito generalmente due volte al giorno, per via orale. La dose completa sarà di 6 capsule al mattino e 6 capsule dopo 12 ore.
NORVIR deve essere assunto preferibilmente con i pasti.
Come tutti gli altri farmaci anti-HIV, NORVIR deve essere assunto ogni giorno per aiutarLa a controllare l'HIV, indipendentemente dalla sensazione di benessere che ne possa derivare. Se un effetto collaterale Le impedisce di assumere NORVIR come prescritto, avvisi immediatamente il Suo Medico curante.
Se salta una dose di farmaco, cerchi di prendere questa dose prima possibile. Tuttavia, se una dose e' saltata, non raddoppi la dose successiva.
Si accerti di avere sempre una quantità sufficiente di farmaco, in modo da non rimanerne sprovvisto. In caso di viaggio o di degenza in ospedale, si assicuri di avere NORVIR a sufficienza fino a quando non avra' la possibilità di acquistarne dell'altro.

COSA SUCCEDE SE NE ASSUMO TROPPO? (Sovradosaggio)

Se si accorge di avere assunto una dose di NORVIR maggiore di quella corretta, si metta immediatamente in contatto con il Suo Medico curante. Se non riesce a trovare il Medico, si rivolga ad un Pronto Soccorso.

QUALI EFFETTI COLLATERALI POSSO AVERE CON NORVIR? (Effetti indesiderati)

Durante il trattamento con NORVIR sono stati osservati alcuni effetti collaterali. I più comuni sono stati: disturbi allo stomaco, vomito, diarrea, sensazione di formicolio o di torpore alle mani, ai piedi, intorno alle labbra o alla bocca, sensazione di stanchezza e debolezza e/o gusto sgradevole in bocca.

Sono state reazioni allergiche, da leggere a gravi, con sintomi come eruzione cutanea, orticaria o difficoltà respiratoria.

Avvisi immediatamente il Suo Medico curante dell'insorgenza di qualunque disturbo.

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediatamente il medico.

PER QUANTO TEMPO POSSO CONSERVARE UN FLACONE DI NORVIR? (Validità)

Non si deve assumere NORVIR dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

COME DEVO CONSERVARE NORVIR? (Speciali precauzioni per la conservazione)

I flaconi di NORVIR capsule devono essere conservati in frigorifero. Non conservi NORVIR capsule in prossimità di fonti di calore o in luoghi troppo freddi (come in macchina in periodi di caldo o di freddo eccessivo, o nel congelatore).
E importante tenere NORVIR nel suo flacone e non trasferirlo in altri contenitori.
Come per tutti gli altri farmaci, tenere NORVIR lontano dalla portata dei bambini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Regno Unito

Produttori
Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Regno Unito

Abbott Laboratories S.A.
c/Josefa Valcárcel 48
28027 Madrid
Spagna

Data ultima revisione:

Per qualsiasi informazione su Norvir rivolgersi al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tel: (32 10) 475-311

Danmark
Bygstubben 15, Trorod
DK-2950 Vedebaek
Tel: (45-45) 67-01-00

Deutschland
Max-Planck-Ring 2
Delkenheim
D-65205 Wiesbaden
Tel: (49-6122) 58-0

Greece
512 Vouliagmenis Avenue
GR 174 56 Alimos
Athens
Tel: (30-1) 9985-555

España
c/Josefa Valcárcel, 48
28080 Madrid
Tel: (34-1) 337-5200

France
12 Rue de la Couture
Silic 233
94528 Rungis Cedex
Tel: (33-1) 4560-2500

Ireland
1 Broomhill Business Park
Tallaght
Dublin 24
Tel: (353-1) 451-7388

Italia
04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: (39-6) 928921

Luxembourg
(se reférer à la Belgique/België)

Nederland
Maalderij 21
1185 ZB Amstelveen
Tel: (31-20) 5454-500

Österreich
Diefenbachgasse 35
A-1150 Vienna
Tel: (43-1) 891-22

Portugal
Rua de Còrdova, 1-A
Alfragide
2720 Amadora
Tel: (351-1) 471-6903

Suomi
Vapaalantie 2 A
SF-01650 Vantaa
Tel: (358-0) 853-4022

Sverige
Torshamnsgatan 24
Kista, Stockholm
Tel: (46-8) 703-6700

United Kingdom
Abbott House
Norden Road
Maidenhead, Berkshire
SL6 4XE
Tel: (44-1628) 773-355

97A9036

Modificazione all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «ZERIT - Stavudine» iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/009/001-009

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 2568 del 28 luglio 1997, notificata alla Repubblica italiana il 1° agosto 1997, pervenuta a questa Amministrazione in data 18 settembre 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «ZERIT - Stavudine» è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato I della predetta decisione;

b) l'allegato III.*B* (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato II della predetta decisione.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

ZERIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit 15 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule contenenti ciascuna 15 mg di stavudina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini HIV-positivi con immunodeficienza avanzata o progressiva (per l'uso in combinazione, vedere punto 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Bambini al di sopra dei tre mesi di eta': Il dosaggio iniziale raccomandato è:

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

Per un assorbimento ottimale, Zerit dovrà essere assunto a stomaco vuoto (i.e. almeno 1 ora prima dei pasti) ma, se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero. Zerit può anche essere somministrato aprendo con attenzione la capsula e mescolandone il contenuto con il cibo (vedere punto 5.2).

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio :

La neuropatia periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit deve essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) devono essere trattati allo stesso modo della neuropatia periferica.

Insufficienza epatica:

Nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza renale:

Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

* I pazienti in emodialisi dovranno assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere punto 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con Zerit, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedere punto 4.2).

Anziani

Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini al di sotto dei 3 mesi di età

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Intolleranza al lattosio

Le capsule contengono lattosio (120 mg). Questa quantità probabilmente non è sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP)

Nello studio clinico principale, l'incidenza della PCP tra i pazienti che non avevano ricevuto la profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim, è stata maggiore nel gruppo trattato con stavudina che non nel gruppo trattato con zidovudina. Per i pazienti in terapia con stavudina, il sulfametoxazolo-trimetoprim è l'agente di scelta quando è richiesta la profilassi della PCP.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.

La zidovudina può inibire la fosforilazione intracellulare della stavudina. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina. E' stato anche dimostrato che la

doxorubicina inibisce l'attivazione della stavudina, ma non altri farmaci usati nell'infezione da HIV e che sono similamente fosforilati, p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, Zerit dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Adulti

Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti.

La maggiore tossicità clinica è la neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedere punto 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD4: 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD4: 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT ($\leq$ 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit e del 4% per la zidovudina.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, eruzioni maculopapulari, prurito, neoplasie cutanee benigne, sintomi neurologici periferici, neuropatia, linfoadenopatia, neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia

(piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit e zidovudina, rispettivamente.

Bambini

Gli effetti indesiderati e le anormalità gravi di laboratorio sono generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante e meno frequente.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica.

L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 mL/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

L'efficacia della monoterapia con stavudina in termini di incidenza ridotta di eventi definenti AIDS e decessi è stata dimostrata in pazienti adulti dopo monoterapia prolungata con zidovudina. Nei bambini, il profilo di sicurezza della monoterapia con stavudina è adeguatamente documentato in soggetti non trattati in precedenza. L'uso sicuro in bambini già trattati è sostenuto da dati non comparativi che indicano una tolleranza accettabile. La stavudina è stata studiata in combinazione con altri agenti antiretrovirali, p.e. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir. Non sono stati riportati problemi di sicurezza nuovi o irrisolti, ma l'esperienza clinica è ancora piuttosto limitata. La zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con stavudina (vedere punto 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C_{max} è minore e T_{max} è prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di ció non è noto.

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido

cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita terminale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC(ss) allo stato stazionario e l'AUC(0-t) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale e bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Bambini

La farmacocinetica della stavudina nei bambini è comparabile a quella negli adulti. L'eliminazione della stavudina è correlata sia alla superficie corporea che al peso. L'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra i bambini che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e gli adulti che avevano ricevuto 1 mg/kg/die. Dopo due-tre ore dalla somministrazione, il rapporto della stavudina tra liquido cerebro-rachidiano e plasma, variava dal 16% al 125% (media: 59% ± 35%).

Insufficienza renale

La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedere punto 4.2).

Insufficienza epatica

La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenetica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte la dose umana attesa, il che suggerisce un potenziale carcinogenetico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15 °C e 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Swakeleys House
Milton Road
Ickenham UB10 8PU
United Kingdom.

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/009/001 (flacone), EU/1/96/009/002 (blister)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

8 maggio 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ZERIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit 20 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule contenenti ciascuna 20 mg di stavudina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini HIV-positivi con immunodeficienza avanzata o progressiva (per l'uso in combinazione, vedere punto 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Bambini al di sopra dei tre mesi di eta': Il dosaggio iniziale raccomandato è:

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

Per un assorbimento ottimale, Zerit dovrà essere assunto a stomaco vuoto (i.e. almeno 1 ora prima dei pasti) ma, se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero. Zerit può anche essere somministrato aprendo con attenzione la capsula e mescolandone il contenuto con il cibo (vedere punto 5.2).

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio

La neuropatia periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit deve essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) devono essere trattati allo stesso modo della neuropatia periferica.

Insufficienza epatica

Nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza renale

Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

* I pazienti in emodialisi dovranno assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere punto 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con Zerit, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedere punto 4.2).

Anziani

Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini al di sotto dei 3 mesi di età

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Intolleranza al lattosio

Le capsule contengono lattosio (182 mg). Questa quantità probabilmente non è sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP)

Nello studio clinico principale, l'incidenza della PCP tra i pazienti che non avevano ricevuto la profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim, è stata maggiore nel gruppo trattato con stavudina che non nel gruppo trattato con zidovudina. Per i pazienti in terapia con stavudina, il sulfametoxazolo-trimetoprim è l'agente di scelta quando è richiesta la profilassi della PCP.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.

La zidovudina può inibire la fosforilazione intracellulare della stavudina. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina. E' stato anche dimostrato che la doxorubicina inibisce l'attivazione della stavudina, ma non altri farmaci usati nell'infezione da HIV e che sono similamente fosforilati, p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, Zerit dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Adulti

Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti.

La maggiore tossicità clinica è la neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedere punto 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT ($\leq$ 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit e del 4% per la zidovudina.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerate potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, eruzioni maculopapulari, prurito, neoplasie cutanee benigne, sintomi neurologici periferici, neuropatia, linfoadenopatia, neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati

riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit e zidovudina, rispettivamente.

Bambini

Gli effetti indesiderati e le anormalità gravi di laboratorio sono generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante e meno frequente.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica.

L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 mL/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

L'efficacia della monoterapia con stavudina in termini di incidenza ridotta di eventi definenti AIDS e decessi è stata dimostrata in pazienti adulti dopo monoterapia prolungata con zidovudina. Nei bambini, il profilo di sicurezza della monoterapia con stavudina è adeguatamente documentato in soggetti non trattati in precedenza. L'uso sicuro in bambini già trattati è sostenuto da dati non comparativi che indicano una tolleranza accettabile. La stavudina è stata studiata in combinazione con altri agenti antiretrovirali, p.e. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir. Non sono stati riportati problemi di sicurezza nuovi o irrisolti, ma l'esperienza clinica è ancora piuttosto limitata. La zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con stavudina (vedere punto 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C_{max} è minore e T_{max} e prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di ció non è noto.

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita terminale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che guistifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC (ss) allo stato stazionario e l'AUC (0-t) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale e bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Bambini

La farmacocinetica della stavudina nei bambini è comparabile a quella negli adulti. L'eliminazione della stavudina è correlata sia alla superficie corporea che al peso. L'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra i bambini che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e gli adulti che avevano ricevuto 1 mg/kg/die. Dopo due-tre ore dalla somministrazione, il rapporto della stavudina tra liquido cerebro-rachidiano e plasma, variava dal 16% al 125% (media: 59% ± 35%).

Insufficienza renale

La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedere punto 4.2).

Insufficienza epatica

La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenetica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte la dose umana attesa, il che suggerisce un potenziale carcinogenetico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15°C e 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Swakeleys House
Milton Road
Ickenham UB10 8PU
United Kingdom.

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/009/003 (flacone), EU/1/96/009/004 (blister)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

8 maggio 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ZERIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit 30 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule contenenti ciascuna 30 mg di stavudina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini HIV-positivi con immunodeficienza avanzata o progressiva (per l'uso in combinazione, vedere punto 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Bambini al di sopra dei tre mesi di eta': Il dosaggio iniziale raccomandato è:

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

Per un assorbimento ottimale, Zerit dovrà essere assunto a stomaco vuoto (i.e. almeno 1 ora prima dei pasti) ma, se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero. Zerit può anche essere somministrato aprendo con attenzione la capsula e mescolandone il contenuto con il cibo (vedere punto 5.2).

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio

La neuropatia periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit deve essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) devono essere trattati allo stesso modo della neuropatia periferica.

Insufficienza epatica:

Nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza renale:

Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

* I pazienti in emodialisi dovranno assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere punto 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con Zerit, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedere punto 4.2).

Anziani

Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini al di sotto dei 3 mesi di età

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Intolleranza al lattosio

Le capsule contengono lattosio (182 mg). Questa quantità probabilmente non è sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP)

Nello studio clinico principale, l'incidenza della PCP tra i pazienti che non avevano ricevuto la profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim, è stata maggiore nel gruppo trattato con stavudina che non nel gruppo trattato con zidovudina. Per i pazienti in terapia con stavudina, il sulfametoxazolo-trimetoprim è l'agente di scelta quando è richiesta la profilassi della PCP.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.

La zidovudina può inibire la fosforilazione intracellulare della stavudina. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina. E' stato anche dimostrato che la

doxorubicina inibisce l'attivazione della stavudina, ma non altri farmaci usati nell'infezione da HIV e che sono similamente fosforilati, p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, Zerit dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Adulti

Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti.

La maggiore tossicità clinica è la neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedere punto 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT ($\leq$ 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit. Le quote annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit e del 4% per la zidovudina.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, eruzioni maculopapulari, prurito, neoplasie cutanee benigne, sintomi neurologici periferici, neuropatia, linfoadenopatia, neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit e zidovudina, rispettivamente.

Bambini

Gli effetti indesiderati e le anormalità gravi di laboratorio sono generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante e meno frequente.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica.

L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 mL/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sonó disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

L'efficacia della monoterapia con stavudina in termini di incidenza ridotta di eventi definenti AIDS e decessi è stata dimostrata in pazienti adulti dopo monoterapia prolungata con zidovudina. Nei bambini, il profilo di sicurezza della monoterapia con stavudina è adeguatamente documentato in soggetti non trattati in precedenza. L'uso sicuro in bambini già trattati è sostenuto da dati non comparativi che indicano una tolleranza accettabile. La stavudina è stata studiata in combinazione con altri agenti antiretrovirali, p.e. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir. Non sono stati riportati problemi di sicurezza nuovi o irrisolti, ma l'esperienza clinica è ancora piuttosto limitata. La zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con stavudina (vedere punto 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C_{max} è minore e T_{max} è prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di ció non è noto.

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita terminale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro,* la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC(ss) allo stato stazionario e l'AUC (0-t) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale e bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Bambini

La farmacocinetica della stavudina nei bambini è comparabile a quella negli adulti. L'eliminazione della stavudina è correlata sia alla superficie corporea che al peso. L'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra i bambini che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e gli adulti che avevano ricevuto 1 mg/kg/die. Dopo due-tre ore dalla somministrazione, il rapporto della stavudina tra liquido cerebro-rachidiano e plasma, variava dal 16% al 125% (media: 59% ± 35%).

Insufficienza renale

La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedere punto 4.2).

Insufficienza epatica

La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenetica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte la dose umana attesa, il che suggerisce un potenziale carcinogenetico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato

e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15°C e 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Swakeleys House
Milton Road
Ickenham UB10 8PU
United Kingdom.

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/009/005 (flacone), EU/1/96/009/006 (blister)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

8 maggio 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ZERIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit 40 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule contenenti ciascuna 40 mg di stavudina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini HIV-positivi con immunodeficienza avanzata o progressiva (per l'uso in combinazione, vedere punto 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Bambini al di sopra dei tre mesi di eta': Il dosaggio iniziale raccomandato è:

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

Per un assorbimento ottimale, Zerit dovrà essere assunto a stomaco vuoto (i.e. almeno 1 ora prima dei pasti) ma, se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero. Zerit può anche essere somministrato aprendo con attenzione la capsula e mescolandone il contenuto con il cibo (vedere punto 5.2).

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio

La neuropatia periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit deve essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) devono essere trattati allo stesso modo della neuropatia periferica.

Insufficienza epatica

Nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza renale

Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

* I pazienti in emodialisi dovranno assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere punto 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con Zerit, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedere punto 4.2).

Anziani

Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini al di sotto dei 3 mesi di età:

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Intolleranza al lattosio

Le capsule contengono lattosio (238 mg). Questa quantità probabilmente non è sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP)

Nello studio clinico principale, l'incidenza della PCP tra i pazienti che non avevano ricevuto la profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim, è stata maggiore nel gruppo trattato con stavudina che non nel gruppo trattato con zidovudina. Per i pazienti in terapia con stavudina, il sulfametoxazolo-trimetoprim e l'agente di scelta quando è richiesta la profilassi della PCP.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.

La zidovudina può inibire la fosforilazione intracellulare della stavudina. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina. E' stato anche dimostrato che la

doxorubicina inibisce l'attivazione della stavudina, ma non altri farmaci usati nell'infezione da HIV e che sono similamente fosforilati, p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, Zerit dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Adulti

Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti.

La maggiore tossicità clinica è la neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedere punto 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT ($\leq$ 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit e del 4% per la zidovudina.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, eruzioni maculopapulari, prurito, neoplasie cutanee benigne, sintomi neurologici periferici, neuropatia, linfoadenopatia, neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia

(piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit e zidovudina, rispettivamente.

Bambini

Gli effetti indesiderati e le anormalità gravi di laboratorio sono generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante e meno frequente.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicita acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica.

L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 mL/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

L'efficacia della monoterapia con stavudina in termini di incidenza ridotta di eventi definenti AIDS e decessi è stata dimostrata in pazienti adulti dopo monoterapia prolungata con zidovudina. Nei bambini, il profilo di sicurezza della monoterapia con stavudina è adeguatamente documentato in soggetti non trattati in precedenza. L'uso sicuro in bambini già trattati è sostenuto da dati non comparativi che indicano una tolleranza accettabile. La stavudina è stata studiata in combinazione con altri agenti antiretrovirali, p.e. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir. Non sono stati riportati problemi di sicurezza nuovi o irrisolti, ma l'esperienza clinica è ancora piuttosto limitata. La zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con stavudina (vedere punto 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C_{max} è minore e T_{max} è prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico non di ció è noto.

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale(CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido

cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita terminale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC(ss) allo stato stazionario e l'AUC (0-t) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Bambini

La farmacocinetica della stavudina nei bambini è comparabile a quella negli adulti. L'eliminazione della stavudina è correlata sia alla superficie corporea che al peso. L'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra i bambini che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e gli adulti che avevano ricevuto 1 mg/kg/die. Dopo due-tre ore dalla somministrazione, il rapporto della stavudina tra liquido cerebro-rachidiano e plasma, variava dal 16% al 125% (media: 59% ± 35%).

Insufficienza renale

La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedere punto 4.2).

Insufficienza epatica: La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenetica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte la dose umana attesa, il che suggerisce un potenziale carcinogenetico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato

e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15°C e 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

lacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Swakeleys House
Milton Road
Ickenham
UB10 8PU
United Kingdom.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/009/007 (flacone), EU/1/96/009/008 (blister)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

8 maggio 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ZERIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit polvere per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere per soluzione orale contenente 1 mg di stavudina per ml di soluzione ricostituita (200 ml per flacone).

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini HIV-positivi con immunodeficienza avanzata o progressiva (per l'uso in combinazione, vedere punto 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Bambini al di sopra dei tre mesi di eta': Il dosaggio iniziale raccomandato è:

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

Per un assorbimento ottimale, Zerit dovrà essere assunto a stomaco vuoto (i.e. almeno 1 ora prima dei pasti) ma, se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero (vedere punto 5.2).

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio

La neuropatia periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit deve essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) devono essere trattati allo stesso modo della neuropatia periferica.

Insufficienza epatica

Nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza renale

Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

* I pazienti in emodialisi dovranno assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere punto 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con Zerit, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedere punto 4.2).

Anziani

Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini al di sotto dei 3 mesi di età

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Pazienti diabetici

La polvere ricostituita per soluzione orale contiene 50 mg di saccarosio per ml di soluzione.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP)

Nello studio clinico principale, l'incidenza della PCP tra i pazienti che non avevano ricevuto la profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim, è stata maggiore nel gruppo trattato con stavudina che non nel gruppo trattato con zidovudina. Per i pazienti in terapia con stavudina, il sulfametoxazolo-trimetoprim e l'agente di scelta quando è richiesta la profilassi della PCP.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.

La zidovudina può inibire la fosforilazione intracellulare della stavudina. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina. E' stato anche dimostrato che la doxorubicina inibisce l'attivazione della stavudina, ma non altri farmaci usati nell'infezione da HIV e che sono similamente fosforilati, p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Tossicità embrio-fetale è stats osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, Zerit dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Adulti

Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti.

La maggiore tossicità clinica è la neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedere punto 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT (≤ 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit e del 4% per la zidovudina.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, eruzioni maculopapulari, prurito, neoplasie cutanee benigne, sintomi neurologici periferici, neuropatia, linfoadenopatia, neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit e zidovudina, rispettivamente.

Bambini

Gli effetti indesiderati e le anormalità gravi di laboratorio sono generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante e meno frequente.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica.

L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 mL/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sonó disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

L'efficacia della monoterapia con stavudina in termini di incidenza ridotta di eventi definenti AIDS e decessi è stata dimostrata in pazienti adulti dopo monoterapia prolungata con zidovudina. Nei bambini, il profilo di sicurezza della monoterapia con stavudina è adeguatamente documentato in soggetti non trattati in precedenza. L'uso sicuro in bambini già trattati è sostenuto da dati non comparativi che indicano una tolleranza accettabile. La stavudina è stata studiata in combinazione con altri agenti antiretrovirali, p.e. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir. Non sono stati riportati problemi di sicurezza nuovi o irrisolti, ma l'esperienza clinica è ancora piuttosto limitata. La zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con stavudina (vedere punto 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C_{max} è minore e T_{max} è prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di ció non è noto.

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita terminale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC(ss) allo stato stazionario e l'AUC (0-t) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale e bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Bambini

La farmacocinetica della stavudina nei bambini è comparabile a quella negli adulti. L'eliminazione della stavudina è correlata sia alla superficie corporea che al peso. L'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra i bambini che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e gli adulti che avevano ricevuto 1 mg/kg/die. Dopo due-tre ore dalla somministrazione, il rapporto della stavudina tra liquido cerebro-rachidiano e plasma, variava dal 16% al 125% (media: 59% ± 35%).

Insufficienza renale

La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedere punto 4.2).

Insufficienza epatica

La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenetica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte la dose umana attesa, il che suggerisce un potenziale carcinogenetico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Aroma di ciliegia, metilparabeni, propilparabene, biossido di silicio, dimeticone, carbossimetilcellulosa sodica, acido sorbico, emulsionanti: stearati e saccarosio.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C. Dopo la ricostituzione, la soluzione può essere conservata per 30 giorni in frigorifero (2 °C - 8 °C) (vedi 6.4).

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare e proteggere dall'eccessiva umidità in flaconi accuratamente chiusi, ad una temperatura tra 15 °C e 30 °C. Dopo la ricostituzione, conservare la soluzione nei flaconi accuratamente chiusi in frigorifero (2 °C - 8 °C).

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini, con indicatore di livello del liquido (200 ml di soluzione ricostituita) e misurino dosatore.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Ricostituire con acqua fino ad ottenere a 200 ml volume di ricostituita soluzione (concentrazione di stavudina di 1 mg/ml):

1. Aggiungere 202 ml di acqua nel flacone originale (quando il paziente ricostituisce la soluzione dovrebbe essere istruito di aggiungere acqua fino al segno). Rimettere il tappo.

2. Agitare bene il flacone fino a che la polvere sia completamente dissolta. La soluzione può restare leggermente torbida.

3. Somministrare la soluzione con il misurino dosatore accluso. Il paziente dovrebbe essere istruito di agitare bene il flacone prima di ogni somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House
Milton Road
Ickenham
UB10 8PU
United Kingdom.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI:

EU/1/96/009/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

8 maggio 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

ZERIT (stavudina)
capsule da 15 mg

FOGLIO ILLUSTRATIVO

In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 15 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, France.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedere composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 mL di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un po di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici, altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono : debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15° C - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una "DATA DI SCADENZA" sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dona 73
00142 Rome
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Riverside Business Park
Bld. Internationale, 55
1070 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 91 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT (stavudina)
capsule da 20 mg

FOGLIO ILLUSTRATIVO

In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 20 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, France.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedere composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò. Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 mL di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un pò di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici, altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono : debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15° C - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una "DATA DI SCADENZA" sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dona 73
00142 Rome
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Riverside Business Park
Bld. Internationale, 55
1070 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 91 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT (stavudina)
capsule da 30 mg

FOGLIO ILLUSTRATIVO

In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 30 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, France.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedere composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

Iinformi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta

preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 mL di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un pò di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici, altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono : debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affano, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15° C - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una "DATA DI SCADENZA" sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dona 73
00142 Rome
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Riverside Business Park
Bld. Internationale, 55
1070 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 91 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT
capsule da 40 mg

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina* (d4T). Ogni capsula contiene 40 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE: Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, France.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT ?
Zeritsi usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT ?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedere composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere. Questo vale anche per medicinali comprati direttamente in farmacia o altrove.

ZERIT E CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 mL di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un po di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continuare ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dica di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella nonassunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici, altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono : debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affano, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi e fegato.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15°-30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una "DATA DI SCADENZA" sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dona 73
00142 Rome
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Riverside Business Park
Bld. Internationale, 55
1070 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 91 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Pazienti diabetici: dopo la ricostituzione con acqua, la soluzione contiene 50 mg di saccarosio per ml di soluzione.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale, Zerit dovrà essere assunto almeno 1 ora prima dei pasti. Se ciò non fosse possibile, Zerit potrà anche essere assunto con un pasto leggero.

Preparare la soluzione pronta per l'uso mescolando la polvere con 202 ml di acqua o aggiungendo lentamente acqua fino al segno sul flacone. Quindi avviti con forza il tappo e agiti bene il flacone fino a che la polvere si sciolga completamente, e prenda o dispensi la soluzione con il misurino in dotazione. Non si preoccupi se la soluzione rimane leggermente torbida dopo l'aggiunta dell'acqua; questo è normale. Se necessario, chieda al Suo farmacista di aiutarLa in questa preparazione.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppa soluzione o se qualcuno (es. un bambino) dovesse accidentalmente farlo. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare ed articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. in un armadio chiuso a chiave o nella stanza dei medicinali). La polvere allo stato secco deve essere conservata a temperatura ambiente (15°-30° C) nel flacone originale. Non deve essere conservata in luogo troppo caldo o umido; perciò non lasciare il flacone vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno. Dopo la preparazione della soluzione pronta all'uso, questa deve essere conservata in frigorifero (non in freezer), ma per non più di 30 giorni.

Potrà notare una "DATA DI SCADENZA" sul flacone o sulla confezione. Non usi la polvere dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dona 73
00142 Rome
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Riverside Business Park
Bld. Internationale, 55
1070 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 91 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

97A9037

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(9652456) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

— presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;

— presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1997

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1997
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1997 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1997

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale ..... L. 440.000
- semestrale ..... L. 250.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale ..... L. 360.000
- semestrale ..... L. 200.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i soli provvedimenti non legislativi:
- annuale ..... L. 100.000
- semestrale ..... L. 60.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale ..... L. 92.500
- semestrale ..... L. 60.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale ..... L. 236.000
- semestrale ..... L. 130.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale ..... L. 92.000
- semestrale ..... L. 59.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale ..... L. 231.000
- semestrale ..... L. 126.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:
- annuale ..... L. 950.000
- semestrale ..... L. 514.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso tipo A2):
- annuale ..... L. 850.000
- semestrale ..... L. 450.000

Integrando con la somma di **L. 125.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1997.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale Concorsi ed esami*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	140.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	91.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1997
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	410.000
Abbonamento semestrale	L.	245.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari,* sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082146/85082189